



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**JUVENİL İDİYOPATİK ARTRİT TANISI İLE İZLENEN
ÇOCUK HASTALARDA BİOAKTİF D VİTAMİNİ DÜZEYİ
VE DVBP POLİMORFİZİMLERİNİN HASTALIK
AKTİVİTESİ VE KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU İLE
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali AVCI

Antalya, 2020



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**JUVENİL İDİYOPATİK ARTRİT TANISI İLE İZLENEN
ÇOCUK HASTALARDA BİOAKTİF D VİTAMİNİ DÜZEYİ
VE DVBP POLİMORFİZİMLERİNİN HASTALIK
AKTİVİTESİ VE KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU İLE
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali AVCI

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Elif ÇOMAK

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2020

Bu araştırma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: TTU-2018-3968)

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaştan, çalışma ahlakı ve disiplini adına çok şey öğrendiğim, birlikte çalışmaktan onur duyduğum ve bu günlere gelmemizde emeği olan tüm öğretim üyelerine,

Eğitim süresinde her zaman olumlu yaklaşımı ile tanıdığım günden beri hayata bakış açımı değiştiren, kendisi farkında olmadan mütevazı ve çalışkan kişiliği ile biz genç doktorlara iyi bir örnek olan, her konuda desteğini her zaman hissettiğim tez çalışmalarım süresi boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bu zorlu süreçte sabır ve anlayışını benden esirgemeyen, tez hocam olmasından dolayı kendimi çok şanslı hissettiğim hocam Doç. Dr. Elif ÇOMAK'a,

Eğitim hayatımda beni derinden etkileyen, mesleki açıdan gelişmemde sonsuz katkıları olan, profesyonel ve titiz çalışmalarını her zaman örnek aldığım tüm NEFROLOJİ ve ROMATOLOJİ hocalarım ve tüm personel ekibine,

Kanları ve hastaları toplamamda emeği geçen tüm asistan arkadaşlarıma, sekreterlerimize ve hemşirelerimize,

Almış olduğum kanların saklanması ve çalışılmasında büyük emekleri olan Merkez Laboratuvarı hocalarım Prof.Dr. Sebahat ÖZDEM ve Dr. Öğr. Üyesi İkbâl ÖZEN KÜÇÜKÇETİN'e,

Bu dönemde ve her zaman bana destek veren dürüstlük ve vicdan duygularımı borçlu olduğum, beni ben yapan aileme,

Tez süresi boyunca her türlü desteğini esirgemeyen sevgili eşim Havva Nur'a

Sonsuz teşekkür ve minnetle...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini	vii
Şekiller Dizini	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Juvenil İdiyopatik Artrit (JIA) Tanımı	3
2.2. Juvenil İdiyopatik Artrit Epidemiyolojisi	4
2.3. Juvenil İdiyopatik Artrit Etiyopatogenez	5
2.4. Juvenil İdiyopatik Artrit Klinik Bulguları	8
2.5. Juvenil İdiyopatik Artrit Eklem Dışı Bulgular	10
2.5.1. Üveit	10
2.5.2. Deri ve Derialtı Nodülleri	10
2.5.3. Kas Hastalıkları	11
2.5.4. Perikardit	11
2.5.5. Lenfadenopati	11
2.5.6. Hepatosplenomegali	11
2.5.7. Amiloidoz	11
2.5.8. Büyüme ve Gelişme Geriliği	12
2.6. Juvenil İdiyopatik Artrit Alt Grupları	12
2.6.1. Oligoartiküler JIA (Sürekli ve Genişlemiş Tip)	12
2.6.2. Sistemik JIA	13
2.6.3. Poliartiküler JIA (Seronegatif ve Seropozitif Tip)	15
2.6.4. Entezit İlişkili Artrit	16
2.6.5. Juvenil Psöriyatik Artrit	17
2.7. Juvenil İdiyopatik Artrit Tedavisi	17
2.8. Juvenil İdiyopatik Artrit Prognoz	19
2.9. Hastalık Aktivasyonu Değerlendirme	20

3. D VİTAMİNİ, OSTEOPOROZ VE JIA İLİŞKİSİ	22
3.1. D Vitamini Fizyolojisi	22
3.2. D Vitamini Kemik Sağlığı Üzerine Etkileri	24
3.3. D Vitamini Eksikliği	27
3.4. D Vitamini Bağlayıcı Protein (DVBP)	30
3.5. Bioaktif ve serbest D vitamini	36
4. MATERYAL VE METOD	39
4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Seçilmesi	39
4.2. Verilerin Toplanması ve Saklanması	39
4.3. Alınan Örneklerden Laboratuvarda Çalışılması	41
4.4. DNA Elde Edilmesi ve Genotiplendirilmesi	42
4.5. Serbest ve Biyoaktif D Vitamini Düzeylerinin Hesaplanması	44
4.6. İstatistiksel Analiz	45
5. BULGULAR	46
5.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Klinik ve Demografik Özellikleri	46
5.2. Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri	46
5.3. Hasta ve Kontrol Grubunun Verilerinin Karşılaştırılması	50
6. TARTIŞMA	75
7. SONUÇLAR	85
8. ÖZET	88
9. ABSTRACT	90
11. KAYNAKLAR	92
12. EKLER	103
Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	103
Ek 2. Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	104
Ek 3. JIA Değerlendirme Formu	108

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

1,25(OH)D	1,25 Dihidrokokolekalsiferol
24,25(OH)D	4,25 Dihidrokokolekalsiferol
25(OH)D3	25 Hidroksikolekalsiferol
AAA	Ailevi Akdeniz Ateşi
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ALP	Alkalen Fosfata
ALT	Alanin Aminotransferaz
ANA	Antinükleer Antikor
AS	Ankilozan Spondilit
Ca	Kalsiyum
CRP	C- Reaktif Protein
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DVBP	D Vitamini Bağlayıcı Protein
EİA	Entezitle İlişkili Artrit
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
GC1F	GC1 Fast
GC1S	GC1 Slow
HLA	İnsan Lökosit Antijeni
IFN	İnterferon
Ig	İmmünglobulin
IL	İnterlökin
ILAR	Uluslararası Romatoloji Birliği
İBH	İnflamatuvar Barsak Hastalığı
JADAS	Juvenil Arthritis Disease Activity Score
JİA	Juvenil İdiyopatik Artrit
JPsa	Juvenil Psöriatik Artrit
MAS	Makrofaj Aktivasyon Sendromu
NSAİİ	Nonsteroid Anti İnflamatuvar İlaç

P	Fosfor
PİP	Proksimal İnterfalangeal Eklem
PTH	Paratiroid Hormon
RF	Romatoid Faktör
SNP	Single Nükleotide Polimorfizm
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
UVB	Ultraviyole B
VAS	Vizüel Analog Skala
VDR	Vitamin D Reseptörü

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. ILAR kriterlerine göre Juvenil İdiyopatik Artrit sınıflaması	4
2.2. JADAS-10	21
3.1. Çocuklarda D vitamini düzeyi sınıflandırması	28
3.2. DVBP gen değişiklikleri ve D vitamini metabolitleri ile ilişkisi	32
4.1. JADAS'a göre hastalık aktivasyon değerleri	40
5.1. Hasta grubunun klinik özellikleri	48
5.2. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	49
5.3. D vitamini desteği almasına göre hastaların laboratuvar düzeylerinin karşılaştırılması	50
5.4. Bioaktif D vitamini düzeyi ile 25(OH)D vitamini düzeyi, DVBP düzeyi ve laboratuvar değerleri arasındaki korelasyon	51
5.5. Hasta ve kontrol grubunun genetik özelliklerin karşılaştırılması	54
5.6. Hasta grubunda D vitamini bağlayıcı proteine (polimorfizm) göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	55
5.7. Kontrol grubunda D vitamini bağlayıcı proteine (genotipine) göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	57
5.8. Kontrol grubunda rs4588 bulgularına göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	59
5.9. Hasta grubunda rs4588 tek nükleotit polimorfizm bulguların göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	59
5.10. Kontrol grubunda rs7041 bulgularına göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	61
5.11. Hasta grubunda rs7041 bulgularına göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	62

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
5.12. Kontrol grubunda cinsiyete göre hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	63
5.13. Hasta grubunda cinsiyete göre hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	64
5.14. Kontrol ve hasta grubunda 25(OH)D vitamini düzeyine göre bioaktif D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması	64
5.15. Hasta grubunda cinsiyete göre osteoporoz varlığı ve JADAS skorunun karşılaştırılması	70
5.16. Kemik mineral yoğunluğuna göre hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması	71
5.17. Kemik mineral yoğunluğuna göre JADAS, DVBP, 25(OH)D, serbest D, bioaktif D ve serbest/total D vitamini düzeyi karşılaştırılması	72
5.18. 25(OH)D vitamini düzeyine göre kemik mineral yoğunluğunun karşılaştırılması	73
5.19. 25(OH)D vitamini düzeyine göre kemik mineral yoğunluğunun karşılaştırılması	66

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. JİA patogenezinde rol alan hücreler ve moleküler etkenler gösterilmiştir	5
2.2. JİA immünolojik mekanizması, sitokin yolları ve etkileri	7
3.1. D vitamini biyokimyasal yapısı	22
3.2. D vitamini sentez ve etki mekanizması	23
3.3. D vitaminin direkt ve hücre düzeyi etkisi	24
3.4. D vitamini metabolizması ve metabolitleri	29
3.5. D vitamini bağlayıcı protein genetik lokalizasyonu	30
3.6. Bioaktif D vitamini ve serbest D vitamini	37
4.1. Vitamin D Bağlayıcı Protein (DVBP) ELISA kiti standart grafiği	42
4.2. Hasta ve kontrollere ait DVBP rs7041 polimorfizm analiz grafikleri	43
4.3. Hasta ve kontrollere ait DVBP rs4588 polimorfizm analiz grafikleri	43
5.1. Kontrol ve hasta grubunda bioaktif D vitamin düzeyi ile 25(OH)D vitamini düzeyi arasındaki ilişki	51
5.2. Kontrol grubunda DVBP düzeyi ile 25(OH)D vitamini düzeyi arasındaki ilişki.	52
5.3. Hasta grubunda DVBP düzeyi ile 25(OH)D vitamini düzeyi arasındaki ilişki.	52
5.4. Hasta grubunda D vitamini bağlayıcı proteine genotiplerine göre DVBP düzeyleri	55
5.5. Hasta grubunda D vitamini bağlayıcı proteine genotiplerine göre bioaktif D vitamini düzeyleri	55
5.6. Kontrol grubunda D vitamini bağlayıcı proteine genotiplerine göre DVBP düzeyleri.	57
5.7. Kontrol grubunda D vitamini bağlayıcı protein genotiplerine göre bioaktif D vitamini düzeyleri.	58

<u>Sekil</u>		<u>Sayfa</u>
5.8.	Kontrol ve hasta grubunun rs4588 alleleline göre DVBP düzeylerinin karşılaştırılması	60
5.9.	Kontrol ve hasta grubunun rs7041 alleleline göre DVBP düzeylerinin karşılaştırılması	62
5.10.	Kontrol ve hasta grubunun D vitamini düzeyine göre DVBP polimorfizmlerinin ve allel özelliklerinin karşılaştırılması	67
5.11.	Hastalık olarak aktif JADAS olmayan hastalarda 25(OH)D vitamini düzeyi ile bioaktif D vitamini düzeyi arasındaki korelasyon	68
5.12.	JADAS 10'a göre hastalık olarak aktif olan hastalarda 25(OH)D vitamini düzeyi ile bioaktif D vitamini düzeyi arasındaki korelasyon	68
5.13.	Hastalık izlem süresi ile JADAS arasındaki korelasyon	69
5.14.	Serbest/total D vitamini ROC eğrisi	73
5.15.	DVBP düzeyi ROC eğrisi	74

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Juvenil idiyopatik artrit (JIA), çocukluk çağının romatizmal hastalıkları içerisinde en yaygın görülen, çevresel ve genetik etkilerin bir arada olduğu multifaktoriyal bir hastalık olup, genellikle bağışıklık sisteminde inflamatuvar yanıtta artışına bağlı eklem bulguları ve/veya sistemik bulguları olan kronik romatizmal bir hastalıktır (1, 2). JIA kronik bir hastalık olduğu için özellikle uzun dönemde kemik sağlığının bozulması, sakatlık, malnütrüsyon gibi çeşitli sorunların nedeni olabilmektedir. Bu hastalarda hastalığın etkilerinden korunmak için egzersiz, iyi beslenme, D vitamini desteği gibi çeşitli önlemler ortaya atılmıştır. Özellikle D vitamini eksikliği ve D vitaminin hastalıklarla ilişkisini gösteren çalışmalar son zamanlarda artmış olup, özellikle JIA gibi çeşitli kronik hastalıklarda D vitamini desteğinin önemi artmıştır (1, 3).

Geleneksel bilgi olarak D vitamini kemik sağlığı ile ilgilidir, eksikliğinde çocuklarda rikets, yetişkinlerde osteomalazi görülür. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda, D vitamininin (25-OHD) etkilerinin sadece kalsiyum-fosfor homeostazisi ve kemik metabolizmasını düzenlemekle sınırlı olmadığı, aynı zamanda pro-apoptotik, antienflamatuvar ve immün-modülatuar özelliklere de sahip olduğu anlaşılmıştır (4).

Otoimmün romatolojik hastalıklarda D vitamini eksikliğinin insidansı, hastalık aktivitesi ile ilişkisi ve D vitamini desteğinin etkilerinin değerlendirildiği çok sayıda araştırmada birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu durumun genellikle araştırmalarda D vitamini eksikliğinin “biyolojik olarak aktif D vitamini (Bioaktif D vitamini, bioavailable vitamin D)” vitamini düzeyine göre değil, total 25-OHD düzeyine göre tanımlanmış olmasından kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir. Bioaktif D vitamini, dolaşımda serbest olarak bulunan, tüm 25(OH)D’nin %1’inden az olan ve biyolojik olarak etki gösteren bölümüdür (5, 6).

JIA, çocukluk çağında sık görülen kronik hastalıklardan biridir ve uzun dönemde ciddi sakatlık ve ölüm nedeni olabilir. Bu hastalarda D vitamini ile hastalık aktivitesi ve kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (7, 8). Ülkemizde JIA ve D

vitamini ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma mevcut olup D vitamini bağlayıcı protein düzeyi (DVBP), DVBP polimorfizmi, bioaktif D ile hastalık aktivitesini ve kemik mineral yoğunluğunu gösteren çalışma bildiğimiz kadarıyla bulunmamaktadır.

Çalışmamızda JIA tanılı çocuklarda 25(OH)D vitamini, serbest D vitamini ve bioaktif D vitamini düzeylerinin belirlenmesi, DVBP polimorfizimlerinin belirlenmesi, bunların hastalık aktivitesi ve kemik mineral yoğunluğu ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Juvenil İdiyopatik Artrit Tanımı

Juvenil idiyopatik artrit (JIA), çocukluk çağının romatizmal hastalıkları içerisinde en yaygın görülen, çevresel ve genetik etkilerin bir arada olduğu multifaktoriyal bir hastalık olup, genellikle bağışıklık sisteminde inflamatuvar yanıt artışına bağlı eklem bulguları ve/veya sistemik bulguları olan kronik romatizmal bir hastalıktır. Juvenil idiyopatik artrit etiyopatogenezi tam olarak anlaşılamamakla birlikte genetik geçiş, travma, viral enfeksiyonlar, immünolojik değişiklikler gibi birçok faktörün rol oynadığı düşünülen çocukluk çağının en sık görülen romatizmal hastalığı olup, genellikle kronik sinovit ile seyir etmektedir (1, 2).

Juvenil idiyopatik artrit, çocuklarda genellikle artrit şeklinde bulgu veren, sistemik bulgu ve yakınmaların da eşlik edebildiği ve pek çok hastalıkla karışabilen inflamatuvar bir hastalık grubudur. Tanı 16 yaşından önce başlayıp, altı haftadan uzun süren, en az bir eklemde artrit olması veya eklem ağrısına eşlik eden eklem şişliği, ısı artışı, hareket kısıtlılığı, kızarıklık gibi bulgulardan en az ikisinin olması ile bu duruma neden olabilecek diğer nedenlerin dışlanması ile tanı konur. JIA tanısı kalıcı artrit varlığında ayrıntılı anamnez, laboratuvar ve fizik muayene ile artrite neden olabilecek diğer nedenlerin dışlanmasıyla tanı koyulmaktadır. JIA gruplandırılması ilk başta tutulan eklem sayısına ve eşlik eden sistemik bulguların varlığına göre adlandırılmaktadır. JIA alt grupları arasındaki ayrım hastalığın ilk altı aydaki klinik özelliklerine göre yapılmaktadır ve sınıflandırılması yapılarak, hasta takibi yapılmaktadır (2, 7, 8).

Farklı demografik özellikler gösteren, klinik özellikleri, başlangıç tipleri, başlangıç yaşları, laboratuvar bulguları, tutulan eklem sayıları farklı olan heterojen bir hastalık grubu olarak hepsi JIA ortak tanısı altında toplanmıştır. JIA, sitokin profilleri, genetik ve biyolojik bilgilerin yaygınlaşması ile son zamanlarda alternatif sınıflandırma yaklaşımları olsa da, JIA başlığı altında toplanan 7 klinik tablo bulunmaktadır. JIA alt grupları: Poliartikuler romatoid faktör negatif JIA, Poliartikuler romatoid faktör pozitif JIA, Sistemik JIA, Oligoartikuler JIA

(Sürekli ya da uzamış tip), Entezit ilişkili artrit, Psöriyatik artrit, Sınıflandırılmamış artrit şeklinde alt grupları mevcuttur (1, 7, 8).

Tablo 2.1. ILAR kriterlerine göre Juvenil İdiyopatik Artrit sınıflaması (1)

1. Sistemik JİA
2. Oligoartiküler JİA a. Süreli oligoartiküler JIA b. Uzamış oligoartiküler JIA
3. Poliartiküler JİA (Romatoid faktör negatif)
4. Poliartiküler JİA (Romatoid faktör pozitif)
5. Psöriyatik Artrit ilişkili JİA
6. Entezit ilişkili Artrit
7. Sınıflandırılmayan Artritler a. Hiçbir sınıfa uymayan b. Birden fazla sınıfa uyan

2.2. Juvenil İdiyopatik Artrit (JIA) Epidemiyolojisi

Juvenil idiyopatik artrit insidansı toplumlar arasında farklılık göstermektedir. Hastalığın insidans ve prevalansı çevresel faktörlere ve etnik kökene bağlı olarak değişmektedir. Hastalığın dağılımı sosyo-ekonomik durum ve ülkelerin ekonomik durumuna göre farklılık göstermekte olup, hemen hemen tüm ülkelerde gözlenmektedir. Ayrıca hastalığın sınıflandırılmasında farklı yöntemlerin de kullanılmasının etkisiyle hastalığın alt grupları da ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir (2, 8).

JIA insidansı genel Dünya ortalaması 2-20/100.000 arasındadır ve prevalansı ise 12-115/100.000 bulunmuştur. Türkiye’de yapılan çalışmalarda 64/100.000 olarak bildirilmiştir (2, 9).

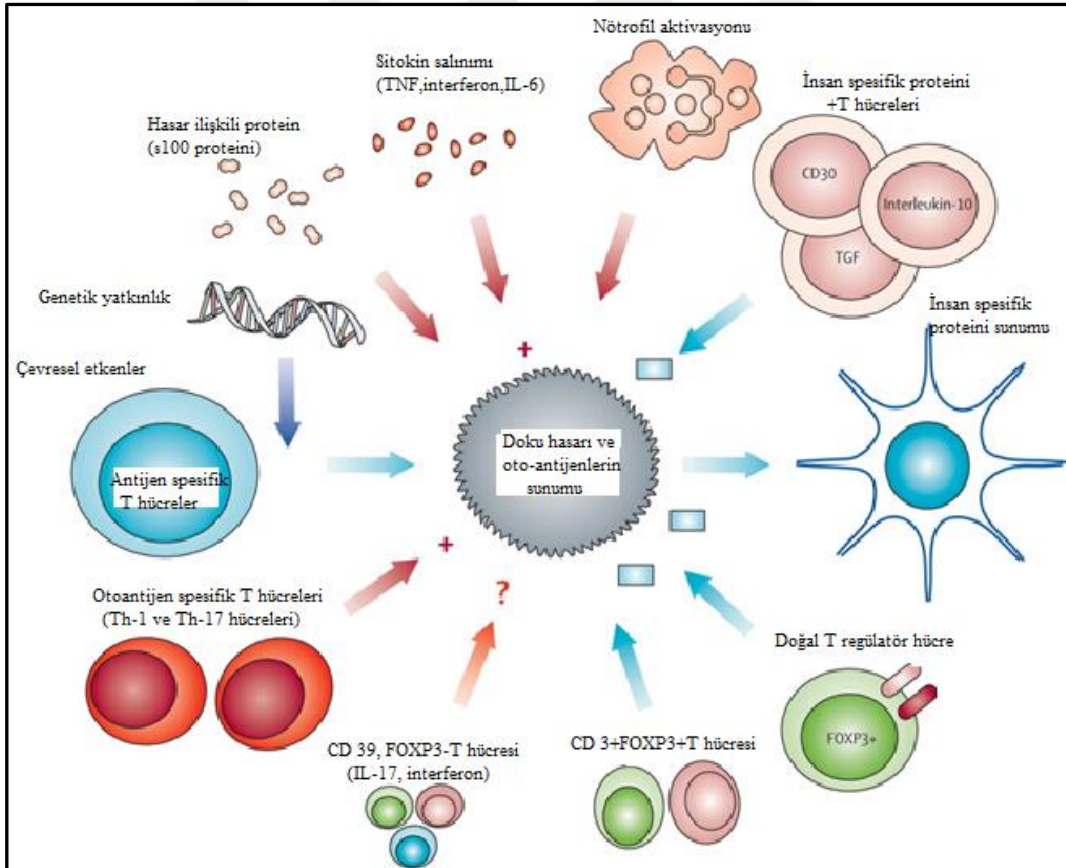
Gelişmiş ülkelerde oligoartiküler JIA alt grubu daha sık görülmektedir. Bu ülkelerde oligoartiküler JIA’lı hastalarda genellikle antinükleer antikor (ANA) pozitifliği ve üveit varlığı sık görülmektedir. Ayrıca kızlarda erkeklere göre daha çok görülmektedir. Bunun aksine gelişmekte olan ülkelerde alt grup olarak entezitle ilişkili artrit veya poliartriküler JIA diğerlerinden daha sık görülmektedir. Ayrıca bu ülkelerdeki gruplarda hastalık erkeklerde kızlara daha sık saptanmıştır.

JIA tüm tipleri değerlendirildiğinde kızlarda erkeklerden iki kat daha fazla sıklıkta görülür ve sistemik JIA’da cinsiyet farkı saptanmamıştır (1, 2, 9).

2.3. Juvenil İdiyopatik Artrit Etiyopatogenezi

JIA’nın etiyolojisi keskin olarak bilinmemekle birlikte genetik faktörler, çevresel etkenler ve immünolojik mekanizmaların başlangıç tipine göre hastalığın patogeneziye katkıda bulunduğu düşünülen multifaktoriyal bir hastalık olarak bildirilmiştir. Tüm bu etkenlerin dokuda neden olduğu inflamasyona bağlı olarak eklem bulguları ve bazen sistemik bulgular ortaya çıkmaktadır (3).

Oligoartiküler JIA ve RF pozitif poliartiküler JIA’da oto antikorlar daha sık görülmesine karşın RF negatif poliartiküler JIA, entezit ilişkili artrit ve psöriyatik artritte oto antikor pozitifliği daha azdır. Hastalık genellikle kronik inflamasyonun oto antikorlar ve/veya diğer faktörlerin etkisi ile patolojik süreç ortaya çıkmaktadır (1, 2).



Şekil 2.1. JIA patogeneziinde rol alan hücreler ve moleküler etkenler gösterilmiştir (10)

Tüm JIA tiplerinde ortak patofizyoloji mekanizması, doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemin önemli rol oynadığı kronik inflamasyondur. Kronik inflamasyona zemin hazırlayan faktörler, genetik, enfeksiyonlar (özellikle viral enfeksiyonlar), immünolojik mekanizmalar, travma, beslenme şeklinde sınıflandırılabilir (10, 11).

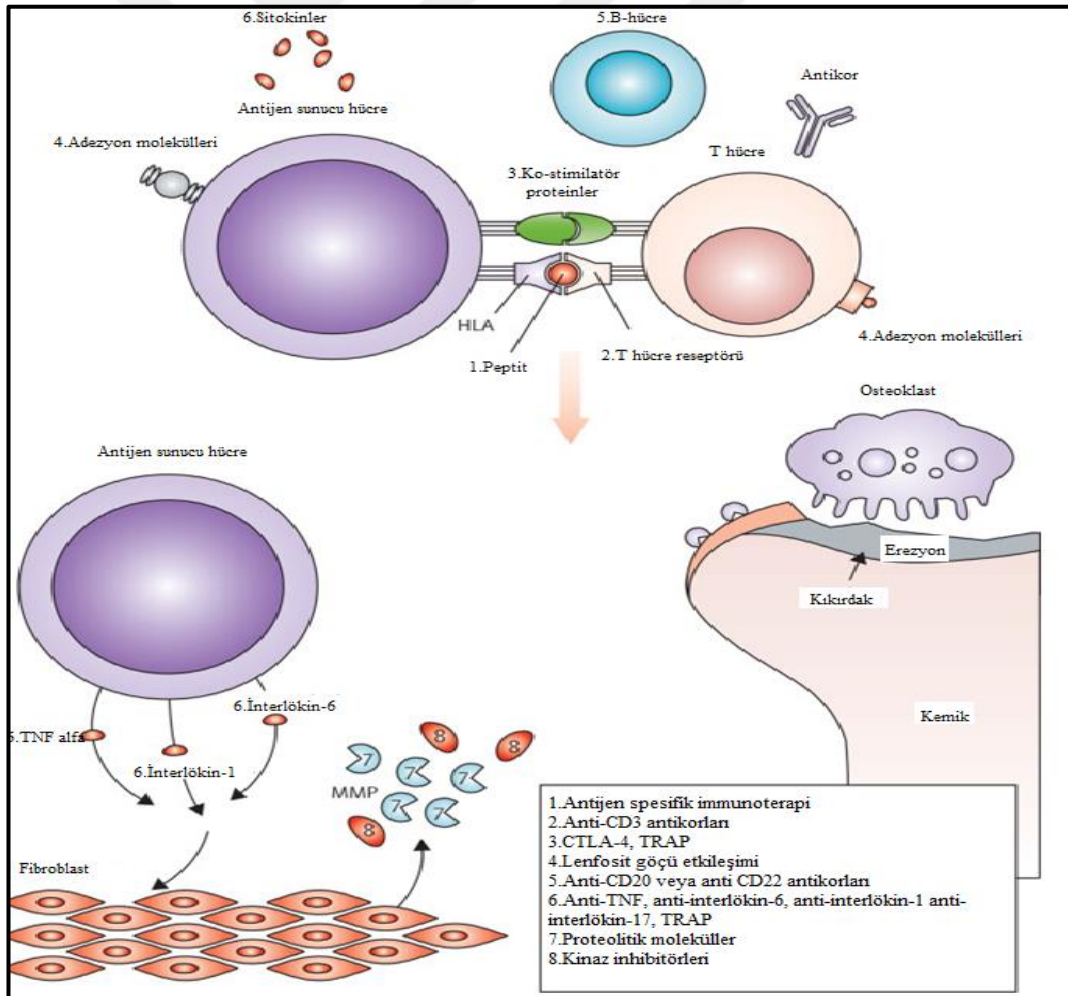
Bağışıklık sitemini etkileyebilecek olumlu veya olumsuz faktörler hastalık gelişimini etkileyebilmektedir. Anne sütü ile beslenme olumlu etki ederken, gebelik sırasında sigara kullanımı ve psikolojik stres hastalığın oluşmasında olumsuz yönden etkileyebilmektedir (11, 12).

Enfeksiyonlar, çevresel etkenler arasında en çok suçlanan faktörlerdendir. Özellikle viral enfeksiyonlardan sonra artrit bulgularının saptanması, ancak kendiliğinden sınırlanması görülebilen bir durumdur. Özellikle parvovirus B19, rubella, kabakulak, hepatit B, Ebstein-Barr virüs, mikoplazma gastrointestinal sistem (GİS) kaynaklı enfeksiyonlar sonrasında kronik artrit bulguları ortaya çıkabilmektedir. Hastalığın nedenleri arasında gösterilen GİS mikrobiyatası (yararlı ve zararlı bakteriler) ve GİS enfeksiyonları özellikle gelişmekte olan ülkelerde entezit ile ilişkili artrit arasındaki bağlantı olabileceği gösterilmiştir (11, 13). Viral enfeksiyonların hastalığın etkenleri arasında gösterilmesinin diğer nedeni özellikle Kızamık-Kabakulak-Kızamıkçık aşısı sonrası artrit bulgularının görülebmesidir (14).

Juvenil idyopatik artrite neden olduğu düşünülen diğer çevresel faktörler arasında vitamin D eksikliği, annenin gebelikte sigara kullanımı, sosyoekonomik durum, antibiyotik kullanımı (probiyotik bakterilerin azalması) gibi sebepler de sayılmaktadır. Yapılan birçok çalışmada JIA nedeniyle takipli çocuklarda D vitamini seviyelerinin genellikle düşük olduğunu ve hastalık aktivitesi ve belirtileri ile bağlantılı olabileceği gösterilmiştir. Fakat henüz bu etkenlerle ilgili anlamlı ve kesin bir kanıt bulunamamıştır (3, 15, 16).

Eklem bölgesine alınan travmaların, eklem bölgesinde inflamasyonu başlatan ve kronik inflamasyona dönebilen çevresel faktörlerden birisi olarak düşünülmektedir. Genellikle düşme sonrası oluşan ve özellikle Oligoartiküler başlangıçlı grupta hastalığın ortaya çıkmasını kolaylaştırmada etkisi olabileceği düşünülmektedir (17, 18).

JIA'nın etiyolojisinde genetik faktörlerin rol aldığını destekleyen çalışmalar mevcut olup, bu çalışmalar daha çok ikizler üzerinde yapılmıştır. Kardeşler arasında yapılan değerlendirmede görülme oranı %4 iken, tek yumurta ikizlerinde her ikisinde de görülme oranı %44 olarak saptanmıştır (19). Genetik risk faktörleri arasında gösterilen diğer sebepler arasında HLA sınıf 1 ve 2 genleri, PTPN22 ve PTPN22 geni ile IL2RA/CD25 geni bulunmaktadır. HLA ilişkili genetik faktörlerden en bilineni HLA B27 ve entezitle ilişkili artrit birlikteliğidir. RF pozitif poliartrit HLA-DRB1*0401 geni, HLA-DRB1*0801 geni oligoartiküler JIA'da, IL-23R psöryatik artrit risk faktörü olarak görülmektedir. JIA tanılı hastaların birinci derece yakınlarında oto-immunité ve oto-antikor prevalansı da yüksektir ve özellikle aile öyküsü oligoartiküler tipte belirgindir. Ankilozan spondilit (AS), inflamatuvar barsak hastalığı (İBH), psöryazis, akut iridosiklit ailesel geçişli kronik artrit bulguları gösteren hastalıklardır (20, 21).



Şekil 2.2. JIA'nın immünolojik mekanizması, sitokin yolları ve etkileri (10)

JIA'nın etiyolojisi üzerinde en çok durulan ve tedaviye yön veren diğer faktör immünolojik mekanizmadır. İmmünregülasyonun bozulması, anormal sitokin yanıtların varlığı ve gen polimorfizmleri hastalık gelişiminde etken olabileceğini göstermektedir. Antijene bağlı immün yanıtın değişmesi veya immün yanıt ile inflamasyon arasındaki yakın ilişki böyle bir bağlantı kurmada yardımcı olmaktadır. JIA tanılı hastalarda ANA, RF ve diğer oto-antikorların varlığı, T ve B hücre bozuklukları ile HLA polimorfizmleri otoimmün bir süreci desteklemektedir. Hastalığın patogenezinde uyarılmış olan T lenfositler gösterilmektedir. Bu T lenfositler T hücre 1 (Th1) ve T hücre 2 (Th2) olarak immünolojik sınıflara ayrılırlar. JIA'da genel olarak baskın olan Th1 hücrelerdir. Bu hücreler çeşitli mediatörler salgılanmasını sağlayıp makrofajları uyararak yangısal sitokinlerin (özellikle interlökin 1, interlökin 6 ve tümör nekrozis faktör) ve öncülerinin üretilip hücre dışına salgılanmasına yol açmaktadır. Hücre dışına salınan bu sitokinler ise hedef eklem üzerinde bazı inflamatuvar olayları başlatmaktadır. Eklemde oluşan bu inflamasyon sonucu çeşitli yangısal reaksiyonları tetikleyerek eklem içi sıvı miktarında artmaya ve sinovite neden olmaktadır. Sonuç olarak hastalığın karakteristik eklem bulguları olan sinovit, villöz hipertrofi ve subsinovyal dokuda hiperemi ortaya çıkmaktadır (1, 20, 21, 22).

2.4. Juvenil İdiyopatik Artrit Klinik Bulguları

Aktif JIA'lı çocuklarda genel olarak yorgunluk, iştahsızlık, kilo kaybı ve büyüme geriliği görülür, fakat bulgular hastalığın alt tipine göre farklılık gösterebilir. Hastalığın aktif döneminde efüzyona bağlı eklem şişliğinin olması, sabah tutukluluğu ve halsizlik en sık görülen semptomlardır (1, 23). JIA'lı çocuklarda yorgunluk ve halsizlik sık karşılaşılan bir semptomdur. Özellikle poliartiküler ve sistemik JIA'da yaygın bir semptom olup, hastalığın aktif döneminde daha da artmaktadır (23). JIA'lı hastalarda enflamasyon ile artrit bulguları ortaya çıkar. Aktif artritin ana belirtileri; şişlik, ağrı, ısı artışı, fonksiyon kaybı ve kızarıklıktır. Eklem şişliği sinovyal membranın hipertrofisine, eklem aralığında intraartiküler sıvı artışına ve eklem çevresinde oluşan yumuşak doku ödemine bağlıdır. JIA'da ağrı şişlik ısı artışı sık görülmektedir fakat kızarıklık ve

eritem sık bulgusu değildir. Kızarıklık ve eritem daha çok akut romatizmal ateş, septik artrit ve reaktif artrit gibi diğer romatizmal eklem hastalıklarında daha sık görülür (9, 20).

JIA'da tüm eklemlerde artrit görülebilir fakat büyük eklemler daha sık tutulmaktadır. Poliartiküler JIA'lı hastalarda spesifik bir eklem tutulumu olmayıp vücuttaki çoğu eklem tutulur fakat büyük eklemler (el-ayak bilekleri, diz ve dirsek gibi) daha fazla etkilenmektedir ve alt tiplerine göre eklem tutulum yer ve özellikleri farklılık gösterebilmektedir. Poliartiküler JIA'da el ve ayaklardaki küçük eklemlerin tutulumu da sık görülmektedir (1, 23).

Ağrı JIA'da özellikle inflamasyonun aktif döneminde, eklem üzerinde ve hipertrofik enflame sinovya üzerinde eklem hareketleri sırasında ortaya çıkmaktadır. JIA hastalarının muayenesinde ağrı genellikle eklem bölgesinde olup, çoğunlukla kemik üzerinde ağrı ve hassasiyet yoktur. Bu yüzden kemik ağrısı ve/veya hassasiyeti saptaması durumunda malignite, enfeksiyon veya kronik non-bakteriyel osteomyelit ayırıcı tanıda düşünülmelidir (20, 24).

JIA'lı çocuklarda özellikle gece uykudan sonra sabahları veya uzun süreli istirahat sonrası görülen eklem kısıtlılığı ve sabah sertliği sık görülen bulgulardandır, özellikle hareketle azalması tipik özelliğidir. Sabah sertliği patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır (24).

JIA'lı hastalarda tenosinovit sık karşılaşılan bir bulgudur. Tenosinovit, tendonların inflamasyonu ile sonucu ortaya çıkan özellikle el ve ayakların dorsal yüzlerinin ekstansör tendon kılıfı, posterior tibial tendon, peroneus longus ve brevis tendonlarında daha sık görülen bir bulgudur. Ultrasonografi (USG) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme tanısal amaçlı kullanılabilir (1). JIA'da görülen diğer bir bulgu entezitir. Tendon ve ligamanların kemiklere yapıştığı yerlere entezis olarak adlandırılır bu bölgenin enflame olmasına entezit dedir. Ayrıca artrit kronikleşmesine bağlı olarak etkilenen bazı eklemlerin ekstansör yüzleri üzerinde büyük sinovyal kistler görülebilir. Poliartiküler JIA'da vücuttaki çoğu eklem tutulabileceği için vertabral eklemlerin inflamasyonu sonucu ciddi düzeyde hareket kısıtlılığı ile birlikte servikal omurga tutulumu oldukça tipiktir (1, 25).

JIA'da ortaya çıkan semptomların bazılarının hastalığın sorumluluğu olduğu ve bazılarının da tedavinin yan etkileri nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Metotreksat ve nonsteroid anti inflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımına bağlı gastrik irritasyon bulantı ve iştahsızlık ortaya çıkabilmektedir. Bunun yanında eşlik eden komplikasyonlar ve uzun süreli steroid kullanımı hastalarda büyüme gelişme geriliğine neden olabilmektedir (26).

Ayrıca kronik artritli çocuklarda uzun süreli steroid kullanımı, kötü beslenme alışkanlığı, ağrıya bağlı fiziksel inaktivite, inflamatuvar sitokinler, hastalık korkusu, D vitamin eksikliği gibi birçok sebep sorumlu tutulmaktadır. Bu yüzden erken osteoporoz ve yetişkin dönemde kemik kırıkları riski artmıştır (2, 26).

2.5. Juvenil İdiyopatik Artrit Eklem Dışı Bulgular

2.5.1. Üveit

Üveit silier cismi ve irisi etkileyen bir enflamasyondur. Akut veya kronik nongranülatöz anterior üveit olarak ortaya çıkabilir. Ağrı, fotofobi ve göz yaşarması şeklinde belirtileri olabileceği gibi hiçbir belirti göstermeden, hastayı rahatsız etmeden gizli olarak da ortaya çıkabilmektedir. Akut üveit atağı daha çok entesit ile birlikte olan artitte görülür. Kronik üveit özellikle erken yaşlarda JIA tanısı alan, ANA pozitif olan oligoartritli kız çocuklarında daha sık görülmektedir. Bu yüzden üveit başlangıcı asemptomatik ve sinsi olabildiğinden, özellikle oligoartiküler JIA'lı kız çocuklarında düzenli göz muayeneleri yapılmalıdır. Kronik üveit düzenli takip edilmezse ilerleyen süreçte körlükle sonuçlanabilir (1, 10, 27).

2.5.2. Deri ve Deri altı Nodülleri

Romatoid nodüllerin poliartritle birlikteliği nadiren görülmektedir genel olarak JIA'lı hastaların yaklaşık %5'inde saptanmaktadır. Nodüller sıklıkla olecranon altında ve çoğunlukla basınç noktaları üzerinde görülür örneğin, tendon kılıfları, aşıl tendonu, oksiput sık saptandığı yerlerdir. RF pozitif poliartiküler JIA'da görülen subkutan romatoid nodüller kötü prognoz işaretidir. Bazen artritli çocuklarda bir veya birkaç ekstremitede subkutan, asimetrik, ağrılı, nedeni bilinmeyen lenfadenopati görülür ve nodülle bulgu olarak karışabilir (21).

2.5.3. Kas Hastalıkları

JIA'da özellikle tutulan eklem çevresinde hissedilen ağrı ve şişlik gibi enflamasyon bulguları nedeniyle hareket kısıtlılığı saptanmasına bağlı olarak kullanım azlığı beslenmenin bozulması gibi nedenlerle kaslarda atrofi ve güçsüzlük gelişir. Bu durum kaslarda ve tendonlarda kısalmaya ve uzun vade de fleksiyon kontraktürlerine neden olur. Kas atrofisi tutulan eklemin proksimal ve distalindeki kasların daha çok etkilenmesine neden olur (2, 26).

2.5.4. Perikardit

JIA'da perikardiyal tutulum yaklaşık %5-10 oranında görülür ve genellikle asemptomatik olmasına rağmen ekokardiyografide saptanabilmektedir. Perikardit ve perikardiyal efüzyon özellikle eklem dışı bulguların daha sık görüldüğü sistemik başlangıçlı JIA'da daha çok görülür ayrıca nadiren miyokardit ve endokardit de eşlik edebilmektedir (1, 12).

2.5.5. Lenfadenopati

JIA'da, özellikle sistemik başlangıçlı tipinde %70 oranında aksiller, ön servikal veya inguinal bölgelerde lenfadenopati görülür ve lenfoma ile karışabilmesi önemli özelliğidir. Bu yüzden lenfadenopati saptanan hastaların ayırıcı tanısında lenfoma gibi önemli hastalıklar düşülmelidir (1, 10).

2.5.6. Hepatosplenomegali

JIA'da sıklıkla splenomegali ve daha nadir olarak hepatomegali de görülebilir. Hepatomegali ciddi fonksiyonel bozukluğa neden olmaz ve nadiren otoimmün hepatit gelişebilir. Uzun süreli kullanılan hepatotoksitesi olabilecek ilaçların yan etkisi de göz önünde bulundurulmalıdır. Kronik hepatit gelişmesi beklenmez (1).

2.5.7. Amiloidoz

JIA'da görülen amiloidoz sekonder Amiloidozdur ve çok nadir görülür fakat önemli komplikasyonlarından ve biriken amiloid AA tipinde bir amiloiddir.

Özellikle Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) ile birlikteliği durumunda risk daha da artmaktadır (1).

2.5.8. Büyüme ve Gelişme Geriliği

Hastaların çoğunda sosyo-ekonomik durum, anne sütü alma gibi faktörlerinde etkisiyle değişmekle birlikte, büyüme ve cinsiyet maturasyonu bu hastalarda aktif hastalık süresinin uzaması, yetersiz beslenme ve kullanılan kortikosteroidlere bağlı geri kalır. Ancak aktif hastalığın kontrol altına alınması, beslenmenin düzenlenmesi, GİS mikrobiyotasının sağlıklı tutulmasıyla birlikte normal büyüme yakalanabilir (1).

2.6. Juvenil İdiyopatik Artrit Alt Grupları

2.6.1. Oligoartiküler JIA (Sürekli ve Uzamış Tip)

Oligoartiküler JIA, 16 yaştan önce başlayan, en az 6 hafta süren, nedeni bilinmeyen, tanı konulduktan sonraki ilk 6 ayında dört veya daha az eklemda kronik inflamatuvar artrit bulgusu saptanması olarak tanımlanır. Hastalığın sürekli ve genişlemiş tip olarak ayrılması, tanı koyulduktan 6 ay sonra tutulan eklem sayısının beş ya da daha fazla olmasıyla iki alt gruba ayrılır. Eğer hastalığın ilk altı ayından sonra beş veya daha fazla eklem tutulursa, uzamış tip oligoartiküler JIA olarak adlandırılmaktadır (28, 29).

Hastalarda genellikle artrit alt ekstremita eklemlerini tutar ve çoğunlukla asimetrik tutulum söz konusudur. Laboratuvar bulgusu olarak sedimentasyon yüksekliği ANA pozitifliği olabilir ve RF negatiftir. Büyük eklem tutulumu daha fazla olmakla birlikte, en sık diz ve ayak bileği tutulurken kalça ve küçük eklemlerde de artrit daha nadir olarak görülür (29, 30).

Oligoartiküler JIA gelişmiş ülkelerde en sık görülen alt tipidir ve kız çocuklarda üç dört kat daha fazla görülen hastalık en sık 1-3 yaş arasında pik yapmaktadır (30, 31). Kuzey Amerika ve Avrupa'da tüm JIA gruplarının %50-80'ini oligoartiküler tip oluşturmakta, ülkemizde 2011 yılı çalışmasında oligoartiküler JIA en sık (%41), poliartiküler tip (%23,5) yine ikinci sıklıkta saptanmıştır (31).

Oligoartiküler tip JIA sinovyal doku inflamasyonu sonucu semptomatik olmaktadır. Sinovyal doku örneklemeleriyle yapılan çalışmada sinovyal hiperplazi, anjiogenez ve lenfosit birikiminin yayılmış (uzamış) tip oligoartiküler JIA'da sürekli tiptekine oranla daha belirgin olduğu saptanmıştır (32).

Oligoartiküler JIA'nın etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte immünolojik, genetik, çevresel faktörler suçlanmaktadır. DR8 ve DR5 allelini taşıyanlarda yatkınlığın daha fazla olduğu bildirilmiştir (20). Hastaların yaklaşık %60-65'inde, özellikle kız hastalarda ve üveiti bulunan hastalarda Anti Nükleer Antikor (ANA) pozitif bulunurken, Romatoid Faktör sıklıkla negatif bulunmaktadır (33, 34).

Oligoartiküler JIA'lı çocuklarda sistemik bulgular, ateş, yorgunluk ve kilo kaybı gibi genel hastalık belirtileri nadirdir. Üveit en sık görülen eklem dışı tutulumu olup, diğer eklem dışı bulgular oligoartiküler JIA'da nadir görülür (1). Üveit hastaların %20'sinde semptom vermeden gözükabilirken, özellikle ANA pozitif olgularda daha sık karşılaşılmaktadır. Hatta bazı kaynaklarda ANA pozitif oligoartiküler tip JIA hastalarının yarısında üveit gelişebileceği bildirilmiştir (31, 34).

2.6.2. Sistemik JIA

Sistemik JIA ilk defa 1896 yılında George F. Stil tarafından tanımlanmıştır. Stil hastalığı da olarak bilinen sistemik JIA artrit eşlik eden ateş ya da artrit bulguları başlamadan önce en az 14 süren yüksek ateş ve eritematoz döküntü, jeneralize lenfadenopati, hepatomegali ve/veya splenomegali, serozit gibi bulguların en az birinin olması ile tanı konulan bir hastalıktır (31, 35).

Hastalık sıklığı, coğrafi bölgelere ve etnik gruplara göre farklılık gösterir. Tüm JIA tanılı çocuk hastalar içerisinde oranı Avrupa'da %5-15 oranında değişmekte iken Hindistan'da %25, Japonya'da %50'ye kadar varmaktadır. Ülkemizde ise oranı %10-15 arasında değişmektedir (38, ). Hastalığın görülme sıklığı cinsiyet farklılığı göstermemektedir ve daha çok 1-5 yaşları arasında tanı almaktadırlar (35).

Sistemik JIA patofizyolojisinde genetik yatkınlık ve otoantikor oluşumu rol oynar. Bu hastalarda sistemik otoinflamasyon rol oynar ve doğal bağışıklık

yanıtına neden olan [Tümör nekrozis faktör (TNF), IL-1, IL6, makrofaj inhibitör faktör (MIF)] genlerde polimorfizm ve monosit, nötrofil gibi immün hücre sayısında artış tespit edilmiştir (31). Doğal bağışıklık sistemindeki bu uyarılma inflamasyonu indükleyici sitokinler (IL-1, IL-6, IL-8, TNF, MIF) aracılığı ile vücutta yaygın inflamasyona yol açar (31, 35).

Doğal bağışıklık sistemindeki regülasyon sisteminin bozulması neticesindeki sistemik bir inflamasyonun meydana gelmesi ve tedavide spesifik inhibitörlerin (IL-1 ve IL-6) kullanılması, sistemik JIA'nın otoinflamatuvar bir hastalık olduğu hipotezini desteklemektedir (35).

Sistemik JIA'da iki hafta boyunca ateş, günlük genel olarak sabah ve akşam olmak üzere iki kez $>39.5^{\circ}\text{C}$ 'ye çıkarak pik yapar ve sonra normalin altına iner. Ateşle birlikte ortaya çıkan, ateşin düşmesiyle kaybolan, özellikle gövde ve ekstremitelerin proksimalinde pembe renkli maküler, ortası soluk, bazen kaşıntılı, bir santimetreden küçük döküntüler görülür. Ayrıca yorgunluk, halsizlik, miyalji, artralji görülür (31, 36).

Sistemik JIA'da bazen perikardit, miyokardit, endokardit şeklinde kardiyak tutulum, pulmoner parankimal hastalık, renal tutulum, SSS tutulumu görülebilir. Hastaların yaklaşık %70'inde belirgin lenfadenopati ve hepato-splenomegali görülür. Sistemik JIA'nın klinik olarak aktivasyon döneminde karaciğer enzimlerinde hafif yükseklik saptanabilir. Plörezi ve perikardit hastaların %50'sinde görülür ve steroid tedavisine yanıtları iyidir (36, 37).

Sistemik JIA'nın en şiddetli komplikasyonu Makrofaj Aktivasyon Sendromu'dur (MAS). Sistemik JIA'lı hastaların yaklaşık %10'unda hastalığın erken döneminde makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) gelişebilir (45, 46). MAS kliniğinde dirençli ateş, purpura ve mukozal kanama, lenfadenopati, hepato-splenomegali, sarılık, santral sinir sistemi tutulumu bulguları, çoklu organ yetmezliği bulguları görülebilirken, laboratuvarında eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği, lökopeni ve trombositopeni, transaminaz yüksekliği, trigliserid yüksekliği, fibrinojen düşüklüğü ve D-dimer yükselişi görülebilmektedir. Kemik iliği aspirasyonu ve doku biyopsisinde hemofagositoz gösterilir. Tedavide pulse intravenoz (iv) metilprednizolon, siklosporin, anti IL-1 tedavi önerilmektedir (37, 38).

2.6.3. Poliartiküler JIA (Seronegatif ve Seropozitif Tip)

Poliartiküler JIA'da yine oligoartiküler JIA tanısı gibi hastalığın ilk 6 ayında tutulan eklem sayısına göre tanı almaktadır. Poliartiküler JIA diyebilmek için beş ya da daha fazla eklem tutulumunun olması gereklidir ve hastalıkta kendi içinde Romatoid Faktörün (RF) testinin pozitif ya da negatif saptanmasına göre iki alt gruba ayrılır. Hastalık tanısı koyulduktan sonra en az 3 ay arayla yapılan iki testte Romatoid Faktörün (RF) pozitif saptanmasına göre seropozitif ve seronegatif olarak adlandırılır. RF negatif poliartiküler JIA ve RF pozitif poliartiküler JIA diye iki alt gruba ayrılır (1, 31).

Gelişmiş ülkelerde en sık oligoartiküler tip görülürken, gelişmekte olan ülkelerde poliartiküler tip daha sık görülmektedir. Ülkemizde 2011 yılı çalışmasında %41 oranıyla en sık yine oligoartiküler JIA saptanmıştır (31).

Poliartiküler tip JIA'da herhangi bir sinovyal eklem tutulumu görülebilir ve oligoartiküler tipten farklı olarak daha küçük eklemler ve simetrik olarak tutulmaktadır. Poliartiküler tip JIA'da metakarpofalangeal eklemler, proksimal küçük eklemler ve el bilek eklemlerinin tutulması bu grubun özelliğidir, ayrıca eklemler simetrik olarak tutulur. Hastalık kronikleştikçe halsizlik, iştahsızlık, ateş, kilo kaybı görülebilir. Üveit sıklığı diğer tiplere göre daha azdır. Ancak, hastalık ne kadar erken başlarsa, üveit görülme riski o kadar artmaktadır (39).

Seropozitif poliartiküler JIA (RF pozitif hastalık) poliartiküler grubun %5-10'unu oluşturur ve 8 yaştan önce nadirdir. Hastalığın özelliği ve klinik verileri büyük oranda (%80) erişkin tip romatoid artrite benzer. Bu grup hastalarda da yakınmalar ani ve sinsi başlangıçlı olabilir, çoğunlukla 8 yaşından büyük çocuklardır (1, 39, 40).

Bu grup hastaların yaklaşık %30'unda subkutan nodüller görülür. Bu nodüller genel özellik olarak yetişkin romatoid artritteki nodüllere histopatolojik olarak çok benzer. Diğer özellikleri ise vücuttaki basınca duyarlı bölgelerde sık görülmesidir. Nodüllerin varlığı kanda pozitif saptanan RF konsantrasyonu ile doğru orantılı değişmekle birlikte, kendiliğinden kaybolup tekrar ortaya çıkabilmektedir (1, 39, 50).

Poliartiküler tip JIA'nın temel hastalık patofizyolojisi sinovyal dokuda artmış T ve B hücre infiltrasyonu, sinovyal hiperplazi ve artmış vaskülaritedir.

Seropozitif tip JIA daha kötü prognoza sahipken, seronegatif tip JIA'da prognoz daha iyidir. RF pozitif hastalıkta kötü prognozlu olması nedeni ile agresif tedavi tercih edilir (1, 10).

2.6.4. Entezit ilişkili Artrit

Entezit ilişkili artrit (EİA), genel olarak 6 yaşından büyük erkek hastaları etkiler ve hastalık 10-13 yaş arası erkeklerde daha sıktır. Hastalıkta entezit ve artrit birlikteliği karakteristik özelliğidir. Entezopati, tendonların kemiğe yapışma yerinde oluşan enflamasyondur. Hastaların çoğu HLA-B27 pozitifdir ve bu hastalarda RF ve ANA negatiftir. Özellikle aşıl tendonu, plantar fasya ve tarsal eklemlerde entezitin varlığı spesifik özelliklerinden en önemlisi olup, alt ekstremitte ve kalça eklemleri ağırlıklı olarak etkilenir. Tek veya iki taraflı sakroiliit, ailede bağırsak hastalığı öyküsü olması, üveit (anterior üveit) gözde ağrı, kızamıklık gibi bulgulara tanıda önemli olabilecek bulgulardır. Entezit ilişkili artrit JIA'lı çocukların %8,6-18,9'da görülmektedir (41).

Hastaların yaklaşık %60-80'inde entezit görülür. Belirtiler çoğunlukla entezit gelişen tendon bölgesinde belirginleşen ağrı ve duyarlılık şeklinde ya da en çok etkilenen tendon aşıl tendonu olması nedeniyle topuk ağrısı ile ortaya çıkar. Artrit oluşmasını ateşli hastalıklar veya travma tetikleyebilir. Hastalığın başlangıcında en sık tutulan eklemler diz, metatarsal eklemler ve ayak bileği iken, hastalık seyrinde ayrıca kalça ve lumbosakral vertebra eklemleri de tutulumu da görülür. Entezit ilişkili artrit, kalça eklemi tutulumunun çok daha sık olması oligoartiküler JIA'dan en belirgin farklarından birisidir. Entezit en sık aşıl tendonunda ve tarsal alandadır. Diz, ayak ve topuk ağrısı sıktır. Periferik eklem tutulumu sıklıkla asimetrik ve oligoartiküler tiptedir (41, 42).

Akut semptomatik üveit entezit ilişkili hastaların %10-20'sinde ve çoğunlukla tek taraflı ve ataklar halinde görülür. Bazen eklem yakınmalarında önce meydana gelebilir. Akut anterior üveit daha çok HLA-B27 pozitif olan hastalarda görülmektedir. Hastaların yaklaşık %60-80'inde HLA-B27 pozitifliği görülür ve kötü prognozla ilişkilendirilir. Hastalığın prognozunu etkileyen diğer faktörler, ilk 6 ayda diz veya kalça eklemi tutulumu, ilk 6 ayda serum inflamasyon belirteçlerinin yüksek seyretmesi önemlidir ve entezit ilişkili artrit prognozu

değişkendir. Artropati yineleyebilir veya tam ya da parsiyel remisyon gelişebilir (40, 42).

2.6.5. Juvenil Psöriyatik Artrit

Juvenil Psöriyatik Artrit (JPsA), artrit ve tipik bir psoriatik döküntü birlikteliği olması veya hastada döküntü olmaması durumunda tırnak değişiklikleri, onikoliz, daktilit gibi bulgulardan en az ikisinin olması veya ailede (birinci derece yakınlarında) psöriazis öyküsünün bulunması ile tanı koyulur. Juvenil psöriyatik artrit insidansı ve prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte tüm JIA olgularının yaklaşık %5-10'unu oluşturmaktadır. Hastalık genellikle 9-12 yaşlar arasında başlar ve kız çocuklarında daha sık görülür (43).

Bu hastaların yaklaşık üçte birinde var olan ve klasik görüntüsü olan sosis parmak (daktilit) için, bir parmağın hem metakarpofalangeal, hem de proksimal ve distal interfalangeal ekleminin tutulması veya fleksor tenosinovitis görülmesi gerekmektedir ayrıca ANA pozitifliği sıktır. Erken başlangıçlı oligoartiküler JIA ile benzerlik gösterir. Ancak bu hastalarda daktilit ve küçük eklem tutulumu yeterli tedavi edilmediğinde poliaritiküler hastalığa ilerleyebilmektedir (43, 44).

Eklem dışı bulgu olarak hastalarda üveit tek taraflı ve ataklar şeklinde görülmektedir. Hastaların %17'sinde üveit görülmektedir ve üveiti olanların %60-70'inde ANA testinin pozitif olduğu gözlenmiştir. Psöriyazisin tipik deri bulgusu eklemlerin dış ekstansör yüzeyinde, kulak arkasında, perine ve saçlı deride bulunur ve klasik vulgaris formundadır. Hastalık kronikleştikten sonra 10 yıl içerisinde Ankilozan spondilit şekline dönüşmekte iken %45'i remisyona girmektedir (43, 44).

2.7. Juvenil İdiyopatik Artrit Tedavisi

JIA tedavisi genellikle uzun ve sürekli bir tedavidir. Bu tedavide öncelikli amaç hastalık aktivitesinin baskılanması, ağrının azaltılması ve kısıtlanan hareket açıklığının geri kazanılmasıdır. Ayrıca çocuğun normal psikososyal ve sosyal gelişiminin devam etmesini sağlamak ve hastalığın çocuk ile aile hayatı üzerindeki olumsuz sonuçlarının önüne geçebilmektir. Bu da ancak iyi bir ekip işi ile başarılabilir (45, 46). Çocuk romatoloji uzmanı, göz hekimi, fizik tedavi

uzmanı, çocuk psikiyatristinden oluşan ekip tarafından koordineli yürütülen tedavi, hasta ve aile eğitimi, ilaç tedavisi, fizik tedavi ve cerrahi tedaviye kadar çeşitli yöntemleri içermektedir. Planlanan tedavi hastalığın tipine, prognozuna ve hastanın tedaviye yanıtına göre hastaya özel planlanıp uygulanmaktadır (46).

JIA tedavisinde başlıca Non-Steroid Antiinflatuar İlaçlar (NSAİD), kortikosteroidler, metotreksat, sülfasalazin ve biyolojik ajanlar kullanılmaktadır (45, 46).

JIA tedavisinde Non-Steroid Antiinflatuar İlaçlar (NSAİİ) birinci basamağını oluştururlar. Bu ilaçların düşük dozlarda ağrı kesici etkisinden faydalanılır, yüksek dozlarda antinflatuar etkisinden faydalanılır. Fakat artrit hala aktifse, 2 aydan uzun süre tekli tedavi olarak kullanılması önerilmemektedir. En sık kullanılan NSAİİ'ler tolmetin, ibuprofen, indometazin ve naproksen sodyumdur. Özellikle oligoartritli hastalarda yalnızca NSAİİ tedavisi ile hastalık aktivasyonu kontrol edilebilir fakat JIA alt gruplarının tedavisinde çoğunlukla NSAİİ'ler yalnız başına etkili olamadıkları için diğer uzun etkili ve daha güçlü anti-enflatuar ilaçlara ihtiyaç duyulur. Yan etkileri anoreksi, gastrit ve gastrointestinal kanama, daha az sıklıkla hepatik, renal ve santral sinir sistemine ait yan etkilerdir (46, 47).

Kortikosteroidler güçlü antiinflatuar ilaçlar olduklarından hem sistemik etkileri hem de intraartiküler tedavide kullanılmaktadır. Kortikosteroidler, kemik iliğindeki inflamatuvar hücrelerin çoğalmasını ve gelişmesini engelleyerek antiinflatuar etki yapar. Ayrıca membran fosfolipitlerinin oluşmasını engelleyerek prostosiklin, prostoglandin, trombaksan oluşmasını azaltarak inflamsayonun baskılanmasını sağlar. Kortikosteroidler tüm inflamatuvar hücre tiplerinin yanı sıra lökositler üzerinde doğrudan ve inflamasyona neden olan sitokinleri azaltarak dolaylı etkiye sahiptirler. Sistemik bulguların varlığında, MAS tedavisinde ve kronik üveit tedavisinde oral veya parenteral kortikosteroid tedavisi kullanılır. Fakat steroidlerin uzun süreli kullanılması yan etkilerinden dolayı kısıtlıdır. Çeşitli yan etkileri; osteoporoz, büyümede gerilik, iyatrojenik cushing sendromu, kırıklar, katarakt ve enfeksiyonlara yatkınlık gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir (48, 49). Metotreksat folik asit analogu olup, dihidrofolik asit reduktaz inhibe edip, lenfositlerin (T ve B)

proliferasyonunu azaltır böylece lökotrien sentezini, antikor yapımını ve IL-1 aktivitesini azaltır (48, 49).

Sekiz haftalık NSAİİ tedavisine yanıt vermeyen, çok sayıda eklem tutulumu olan ve ileri derecede eklem fonksiyon bozukluğu olan hastalarda tercih edilir. Oral, subkütan ya da intramüsküler olarak verilebilir. Sık görülen yan etkileri stomatit, diare, abdominal ağrı, transaminaz yüksekliğidir. Bazen kemik iliğinde baskılanma yaparak, pansitopeni ve anemiye neden olabilir. En önemli yan etkisi hepatik fibrozisdir. Metotreksat kullanan hastalarda yan etkilerinden dolayı ve ilacının etkisinin takibi amacıyla ayda bir karaciğer enzimleri ve tam kan sayımı yapılması tavsiye edilir. Yan etkilerini en aza indirmek için tedaviden bir gün sonra olacak şekilde 2-5 mg/gün folik asit verilmektedir (48).

JIA'lı hastaların tedavisinde son yıllarda kullanılan biyolojik ajanlar sadece hastalık aktivitesinin baskılanmasında değil, hastalığa bağlı gelişebilecek hasarların önlenmesinde ve hastaların yaşam kalitesinde önemli iyileşmeler sağlamıştır. Hastalık modifiye edici ilaçlarla yanıt alınamayan ya da yetersiz yanıt alınan hastalar biyolojik ilaç tedavisi için aday kabul edilir. En sık kullanılan biyolojik ajanlar TNF- α inhibitörleri (etanersept, infliksimab ve adalimumab), IL-1 inhibitörleri (anakinra, kanakinumab, rilonasept), IL-6 inhibitörleri (tosilizumab) ve rituksimab'dır (50, 51).

2.8. Juvenil İdiyopatik Artrit Prognoz

JIA, çocukluk çağında edinilmiş fonksiyon yetersizliklerinin ve hayat kalitesinde azalmanın önemli nedenlerinden biri olmakla birlikte, erken dönemde tanı konması ve tedavi edilmesi ile komplikasyonları en aza inen ve hayat kalitesini en az etkileyecek şekilde yönetilebilecek bir kronik hastalıktır. Uzun süre tedavi edilmeyen hastalarda hastalığın yıkıcı sonuçları daha çok gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir (1, 2).

JIA, hastalık şiddetinin belirlenmesi, yeterli ve etkin tedavi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, tedavi değişikliklerinin zamanında yapılması ve destek tedavilerin verilmesi durumunda komplikasyonların en aza indirilmesi ve hayat kalitesinin artırılması mümkündür. JIA tanısı ile izlenen çocuklarda ortaya çıkabilecek uzun dönem komplikasyonlar tedavide kullanılan steroid ve eklem

hasarına bağlı büyüme geriliği, özellikle sistemik JIA'lı hastalarda görülebilen sekonder amiloidoz, enfeksiyonlara yatkınlık ve osteoporozdur. JIA, çocukluk çağında sık görülen kronik hastalıklardan biridir ve uzun dönemde ciddi sakatlık ve ölüm nedeni olabilir (1, 2, 10, 46).

2.9. Hastalık Aktivasyonunun Değerlendirilmesi

Romatolojide hastalık aktivitesini ölçmek ve sonucu sayı olarak ifade etmek için hastalık aktivite skorları kullanılmaktadır. Bu gibi skorlama sistemlerinin amacı doktorlar arasında hastalığı değerlendirmede benzerlik sağlamak, hastanın sayısal olarak gruplandırılması ile hastalık konusunda daha net fikir sahibi olmasını sağlamaktır. 2009 yılında çocuklarda hastalık aktivitesini değerlendirmek amaçlı aktivitesini değerlendirmek amaçlı “Çocukluk Artriti Aktivite Ölçütü [Juvenil Arthritis Disease Activity Score (JADAS)]” tanımlanmıştır (52, 53).

JADAS dört bölümün aritmetik toplamı ile hesaplanmaktadır. JADAS, hekim merkezli olan dört bireysel ölçümün bir araya getirilmesiyle oluşan kompozit bir hastalık aktivite endeksidir;

0-101 ölçüt : JADAS 71 eklem,

0- 57 ölçüt : JADAS 27 eklem,

0-40 ölçüt : JADAS 10 eklem ölçütleridir.

JADAS-10 on eklem değerlendirilmesi ile yapılmaktadır. Değerlendirilen eklem sayısı azaltılmış olmasına rağmen; 2014 yılında Horneff ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, ACR ölçütlerine göre kolay uygulanabildiği ve aktiviteyi değerlendirmede daha üstün olduğunu bildirmiştir (52, 53, 54).

1. Doktor-Görsel Analog Skor (D-GAS): 0-10 arası puanlama ile hastalık durumunun klinisyen tarafından değerlendirilmesidir. En kötü skor 10'dur.
2. Hasta/Aile Görsel Analog Skor (P-GAS): 0-10 arası puanlama ile hastanın kendisinin durumunu değerlendirmesidir. Değerlendirmeyi sekiz yaş altı çocuklarda ebeveynleri yaparlar. En kötü skor 10'dur.
3. Aktif eklem sayısı (71, 27, 10 eklem): Aktif eklem; eklem şişliği, şişlik yok veya saptanamıyorsa (servikal eklem ve kalçada olduğu gibi); hareketle hassasiyet/ağrı ve hareket kısıtlılığı olarak tanımlanmaktadır.
4. Sedimentasyonun 0-10 arası değerlendirilmesi: Sedimentasyon değeri en yüksek 10 olacak şekilde yeniden hesaplanmaktadır. Sedimentasyon: ESR (mm/ saat)-20/10. Eğer sedimentasyon hızı 120 ise skor 10 olarak değerlendirilmektedir.

Tablo 2.2. JADAS-10 (52)

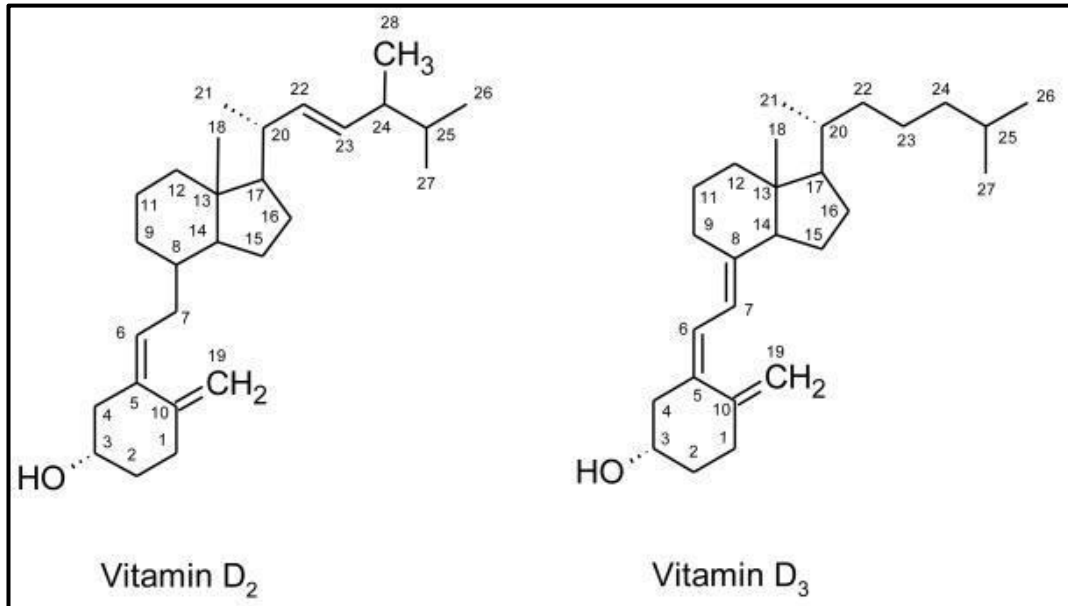
JADAS-10	
1. D-GAS	Doktor görsel analog skoru
2. P-GAS	Hasta görsel analog skoru
3. Aktif eklem sayısı	Aktif eklem; eklem şişliği, şişlik yok veya saptanamıyorsa (servikal eklem-kalça gibi) hareketle hassasiyet / ağrı ve hareket kısıtlılığı olarak tanımlanmaktadır.
4. Sedimentasyon	Sedimentasyon değeri en yüksek 10 olacak şekilde yeniden hesaplanmaktadır. Sedimentasyon: ESR (mm/ saat)-20/10. Eğer sedimentasyon hızı; < 20 ise 0, >120 ise skor 10 olarak değerlendirilmektedir.

JADAS'a göre 0-1 puan arası remisyon, 1-10 puan arası düşük aktivite düzeyi, 10-25 puan arası orta aktivite düzeyi, 25 puan ve üstü ağır hastalık aktivitesi düzeyi olarak kabul edilir (52).

3. D VİTAMİNİ, OSTEOPOROZ VE JIA İLİŞKİSİ

3.1. D Vitamini Fizyolojisi

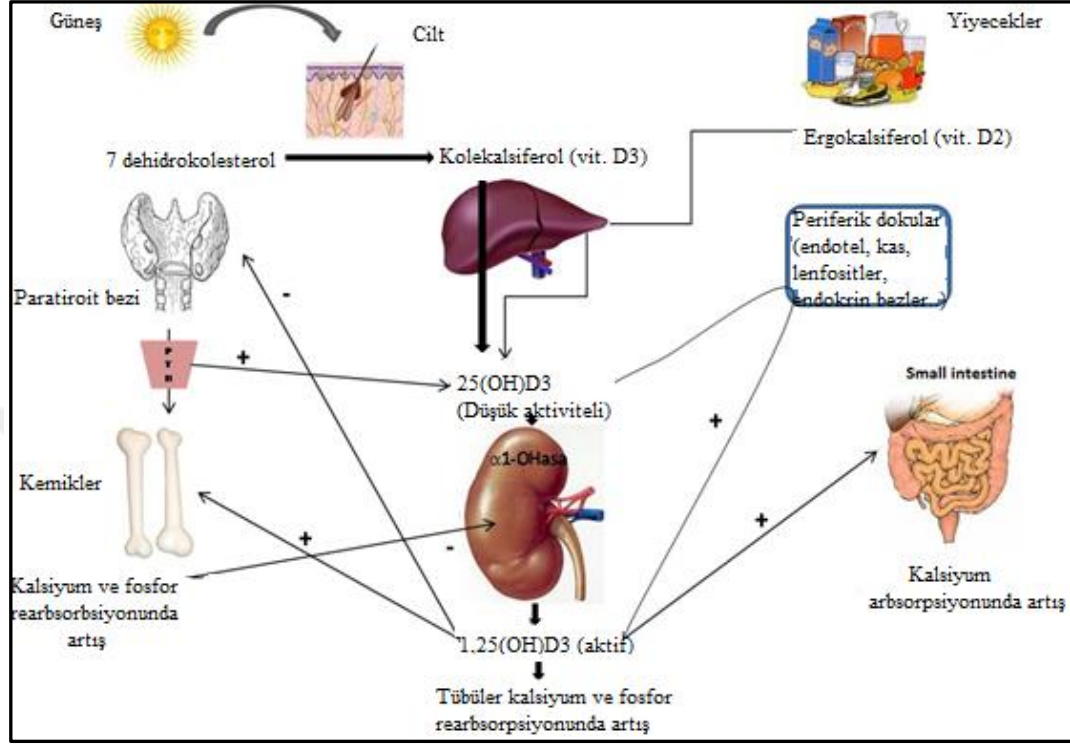
Vitaminler, besinlerle birlikte veya takviye olarak dışarıdan vücudumuza zorunlu olarak alınması gereken besin maddeleri olarak tanımlanmasına rağmen, D vitamini, sterol yapılı bir molekül olup yağda çözünen vitaminler arasındadır. D vitamini, yapısal olarak steroid hormonuna benzeyen, deride sentez edilebildiği için teknik olarak vitamin olmayan, kalsiyum-fosfor metabolizmasının düzenlenmesi ve kemik mineralizasyonunda önemli görevleri olan bir bileşiktir. D vitamininin kalsiyum-fosfor homeostazisi ve kemik metabolizmasındaki rolü uzun yıllardır bilinmektedir. Geleneksel bilgi olarak D vitamini kemik sağlığı ile ilgilidir, eksikliğinde çocuklarda rikets, yetişkinlerde osteomalazi görülür (55, 56).



Şekil 3.1. D vitamini biyokimyasal yapısı (57)

D vitamininin vücuttaki en büyük sentez kaynağı, deridir ve diyetle de alınır. Vitamin D'nin D₂ ve D₃ olmak üzere iki formu bulunur. D₂ (ergokalsiferol) olarak bitkilerden alınabilirken, D₃ (kolekalsiferol) epidermiste bulunan 7-dehidrokolesterolden güneş ışınlarının etkisiyle sentezlenmektedir. D vitamini biyolojik olarak aktif formuna sırasıyla iki kez hidroksilasyon geçirerek

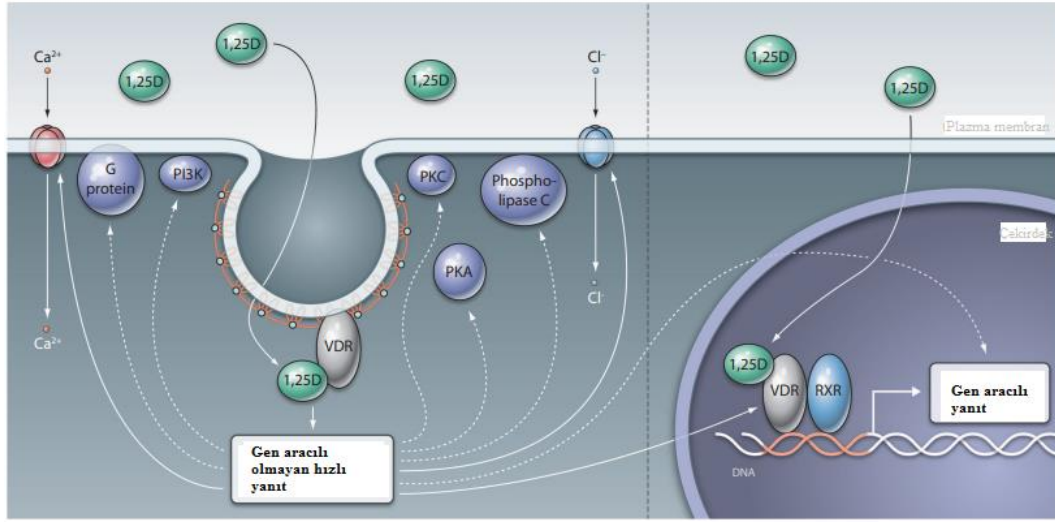
dönüşür. D3 (kolekalsiferol) karaciğerde hidrksillenerek 25-hidroksivitamin D (25(OH)D)'ye çevrilir (57, 58).



Şekil 3.2. D vitamini sentez ve etki mekanizması (58)

Plazma 25(OH)D'nin yarı ömrü 7-14 gündür ve klinik takipte D vitamininin düzeyini değerlendirmede bakılan formudur. Çünkü 25(OH)D, D vitaminin dolaşımdaki ana formudur ve yarı ömrünün uzun olmasından dolayı günler arası varyasyonları azdır. 25(OH)D, D Vitamini Bağlayıcı Protein (DVBP) ve albümin ile bağlanarak vücutta etki göstereceği yerlere taşınır. D vitamini böbreklere gelerek özellikle proksimal renal tübül hücrelerinde 1 α hidroksilaz enzimi tarafından ikinci kez enzimatik reaksiyona girer ve aktif form olan 1,25(OH)D (kalsitriol) olarak bilinen enzimatik olarak aktif olan formuna dönüşür (59). D vitamini, şilomikron yapısına katılarak sistemik dolaşıma geçer ve D vitamini bağlayıcı protein (DVBP) tarafından karaciğere taşınır. D vitamini etkisini nükleer steroid hormon reseptör ailesinin bir üyesi olan Vitamin D reseptör (VDR) proteini aracılığıyla göstermektedir. D vitamini yavaş genomik ve hızlı genomik

olarak iki türlü biyolojik aktivite göstermektedir ve bu genomik etkiyi nükleer VDR üzerinden gen transkripsiyonu şeklinde gösterir (60, 61).



Şekil 3.3. D vitaminin direkt ve hücre düzeyi etkisi (60)

Aktif metaboliti 1,25(OH)₂D bununda DVBP ne bağlı olmayan kısmı bu proteine spesifik bir şekilde bağlanarak gen ekspresyonunun regülasyonunu ve hedef hücrelerde etki gösterecek proteinlerin yapımını indüklemektedir. VDR, tiroid hormonları, steroidler ve retinoik asit reseptörlerinin dahil olduğu nükleer hormon reseptör süper ailesine mensup bir reseptördür. VDR renal hücreler dışında, endotel, deri, miyokard, düz kas, beyin, akciğer, meme, kolon, prostat, monosit ve makrofajlar gibi çeşitli dokularda gösterilmiştir ve D vitamininin kemik dışı etkileri bu yolla açıklanmaktadır (59, 60, 61).

3.2. D Vitamini Kemik Sağlığı Üzerine Etkileri

Geleneksel bilgi olarak D vitamini kemik sağlığı ile ilgilidir, eksikliğinde çocuklarda rikets, yetişkinlerde osteomalazi görülür. D vitamini genel olarak etkisini kalsiyum, fosfor, Paratiroid hormon metabolizması üzerinden etkilerini gerçekleştirmektedir ve kemik sağlığına katkıları bilinmektedir (3, 61).

Böbrek ve ince barsakta bulunan kalsiyum ve fosfat iyon pompaları ile bu iyonları taşıyan proteinlere ait genler, D vitamininin VDR geni üzerinden etki etmesini sağlamaktadır. VDR, osteoklastik differansiyasyon faktörü reseptörünün aktivatörü olan RANKL (Reseptör Aktivator Nükleer Kappa-B Ligandı, Receptor

Activator for Nuclear Receptor Kappa-B Ligand) ekspresyon artışına neden olarak D vitamini VDR aracılığıyla osteoklastik aktiviteyi artırarak yeni kemik oluşumunda rol oynar (62).

Aynı zamanda kalsiyumun diyetteki yetersizliğinde aktif vitamin D, osteoblastlardaki VDR üzerinden osteoklast oluşumuna sebep olur. Osteoklastlar kalsiyum homeostazının sağlamak için kemik yıkımını artırır, bunun sonucunda kalsiyum ve fosforun plazma düzeyleri korunur. D vitamini eksikliği sonucu erişkinlerde kemik matriksinde mineralizasyonun azalması ve süresinin uzaması mekanizmasıyla kemik ağrısı, kaslarda güçsüzlük ve kırık riskinde artış ile sonuçlanabilen osteomalazi gelişebilmektedir. Epifiz plakları kapanmamış çocuklarda ise D vitamini eksikliği, kondrosit yapısında bozulma, kemik mineralizasyonunda bozulma, deformite ve boy kısalığı ile seyreden raşitizm ve osteoporoz tablosuna sebep olur (59, 63).

Osteoporoz, kemiğin mikro-mimarisinde bozulma sonucu kemik kütlesinde azalma, buna bağlı olarak kırılabilirliğinde ve kırık riskinde artma ile karakterize, ilerleyici bir iskelet sistemi hastalığıdır. Osteoporoz genellikle erişkinlerde görülmesine rağmen, çocukluk döneminde de görülebilen bir hastalıktır. Genellikle çocuklarda 8-14 yaşlarında başlamaktadır, ancak özellikle çocukluklarda büyüme ve boy uzama ataklarının olduğu dönemlerde daha erken bir dönemde de görülebilmektedir. Çocuklarda osteoporozun ortaya çıkmasının nedeni genellikle altta yatan kronik bir hastalık ya da bir genetik faktörlerdir. Osteoporozlu çocuk hastalar ayak, sırt, kalça ağrısı ve fiziksel deformite gibi semptomlar ile başvurabilirler (64, 65).

Çocukluk çağında osteoporoz bazen ise, fark edilen bir yakınma olmayıp, kemik kırığı oluşuncaya kadar tanı koyulamamış olabilir. Genellikle basit travmalardan sonra oluşan kemik kırığı osteoporoz tanısının koyulmasına neden olmaktadır. Bunun yanında anamnez, ayrıntılı fizik muayene ve kemik kütlesi ölçümleri (kemik dansitometrisi) ile osteoporoz tanısı konulmaktadır. Çocuklarda kronik hastalıkların tedavisinde modern yöntemlerin devreye girmesi ile eskiden kısa olan yaşam sürelerinin bu hastalarda uzaması, organ nakillerinin sık yapıyor olması, kemik üzerine olumsuz etkileri bulunan birçok yeni ilacın farklı hastalıklarda zorunlu olarak kullanılması ve tanısal metotlarının ülke genelinde

yaygınlaşmasıyla birlikte çocuklardaki osteoporozun önemi yeni anlaşılmaya başlamıştır (64, 65).

Osteoporoz sekonder ve primer olarak ikiye ayrılmaktadır. Primer osteoporoz genellikle yaş ilerledikçe ortaya çıkan ve kendi kendine düzelebilen bir hastalıktır. Sekonder osteoporoz ise çeşitli hastalıklar, kullanılan ilaçlar, hormonal düzensizliklere bağlı olarak her iki cinsiyette de herhangi bir yaşta gözlemlenmektedir (79). Hastaların sahip olduğu JİA, juvenil dermatomiyozit ve kronik nöropatiler gibi fiziksel aktivitede azalma, uzun süreli hareketsizlik, kemiklerdeki mekanik gerilme kuvvetini azaltarak kemik oluşum hızını ve kalitesini yavaşlatarak osteopeoza yatkınlık oluşturur. Yine enflamatuvar bağırsak hastalıkları, kistik fibroz gibi besinlerin emilimini engelleyen hastalıklar, kronik böbrek hastalıkları gibi vitamin ve mineral eksikliği yaparak, bunun yanında hormonal bozukluklar, kullanılan ilaçlar gibi birçok faktörün de katkısı ile sekonder azalmış kemik oluşumuna yol açar (65, 66, 67).

D vitamini eksikliği kemik ve iskelet sağlığı üzerinde olumsuz etkileri bilinmekle birlikte iskelet sürekli değişim ve yenilenme gösteren oldukça dinamik bir organdır. Kemik dokusu %60'ı inorganik bileşenler, %8-10'u su ve kalanı ise organik bileşenlerden meydana gelmiş özelleşmiş bir dokudur. İnorganik kısım kalsiyum hidroksiapatit kristallerinden meydana gelir. Organik kısım ise %98 oranında tip 1 kollajen ve kollajen olmayan proteinlerden oluşurken, %2'lik kısmı kemik hücrelerinden meydana gelmektedir. Kemik hücreleri osteoblastlar, osteoklastlar ve osteositlerdir. Bu homeostaz yapısının bozulması osteoporoz, rikets ve osteomalazi gibi hastalılara neden olabilmektedir (65, 68).

Osteoporoz tanı ve takibinde çeşitli tetkiklerden faydalanılır. Özellikle hemogram, elektrolitler, böbrek ve karaciğer fonksiyonları, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, idrar kalsiyum ve kreatin düzeyleri, 25-OH vitamin D, tiroid, paratiroid ve kalsitonin hormonları, ekstremit ve vertebra grafileri, Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) ile ölçülen kemik mineral dansitesi (KMD) incelemelerde yer almalıdır (67, 69).

Osteoporoz tanısında kullanılan kemik mineral ölçüm yöntemlerinin hemen hepsi erişkinlere göre düzenlenmiştir. Erişkinlerde kullanılan metotların birçoğu

maalesef çocukluk çağı pratik yaklaşımında yer bulamamaktadır. Doğru bir değerlendirme için; kemik mineral içeriğini (gram), kemik alanını (cm²) ve kemik volümünü (cm³) elde etmek gerekir. Bu veriler mutlaka ırk, yaş ve cinsiyete göre sağlıklı gruplardan elde edilen normal değerler KMD Z-skoru ile karşılaştırılmalıdır. Eğer Z-skoru ≤ -2 standart sapmanın altında ise osteoporozdan, -1 ile -2 arasında ise osteopeniden bahsedilebilir (69, 70, 71).

3.3. D Vitamini Eksikliği

D vitamini eksikliği çocuk ve adolosenlarda da yetişkinlerde olduğu gibi sık görülmektedir. Özellikle kronik hastalığı olan, kötü beslenen, güneşe ışığından az faydalanan ve kötü yaşam koşullarına sahip olan kişilerde D vitamini eksikliği görülme oranını arttırmıştır. D vitamini düzeyinin normal aralıkta olması besinlerdeki kalsiyumun en uygun düzeyde emilimini sağlayarak parathormon (PTH) düzeyini normal aralıkta tutarak, raşitizm veya osteomalazi gelişimini önlediği bilinmektedir D vitamini eksikliği seviyelerine göre sınıflandırılmakta olup, seviyesine göre replasman yapıp yapılmayacağı değerlendirilmektedir. (72).

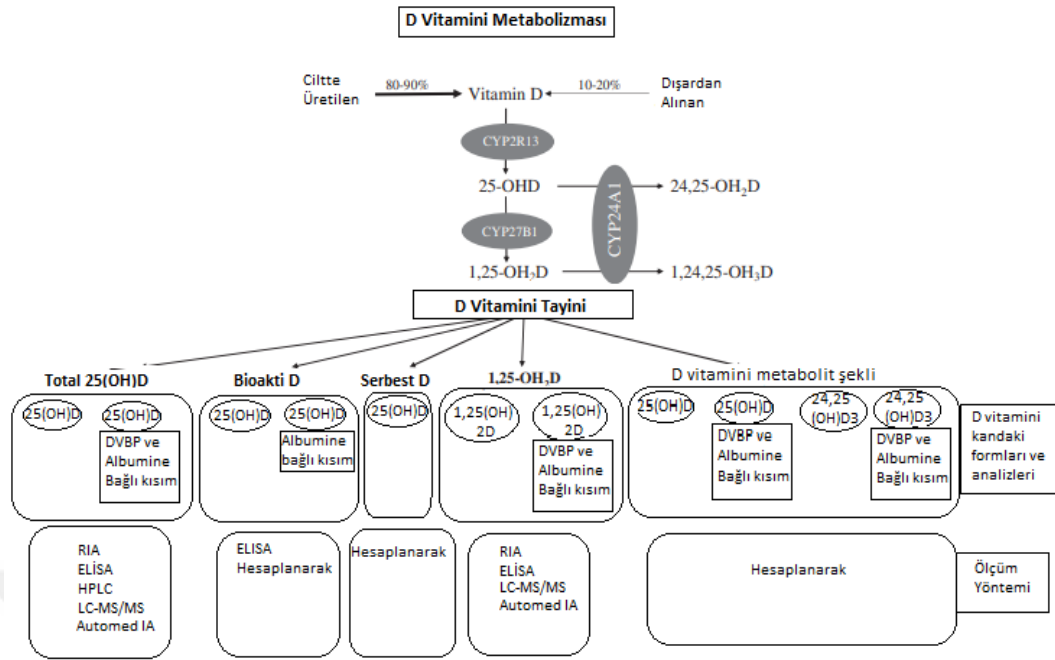
Çocuklarda serum 25(OH)D düzeyinin 20 ng/mL'nin altına düşmemesi ve bu seviyenin korunması için takviye D vitamini dozunun 400 U/gün olması gerektiği, yetişkinlerde ise D vitamini dozunun 800-1000 U/gün olması gerektiği bildirilmektedir. Tüm bunlara rağmen tüm yaş gruplarında 2000 U/gün dozunda alınan D vitamininin intoksikasyona yol açmayacağı bildirilmiştir. Genel bakış açısına göre normal serum D vitamini için eşik değer 20 ng/mL'nin üzerinde olması kabul görmektedir. Bazı çalışmalarda 30 ng/mL'nin üzerinde olması gerektiği savunulmuştur. Çeşitli merkezlere göre olması gereken D vitamini düzeyi değerleri farklılık göstermektedir (72). Fakat genel olarak 20 ng/mL'nin altında olması durumunda D vitamini eksikliğinden söz edilmektedir (72, 73).

Tablo 3.1. Çocuklarda D vitamini düzeyi sınıflandırması (72)

USIOM (United States Institute of Medicine) Sınıflandırması	US Endocrine Society Sınıflandırması	American Academy of Pediatrics Sınıflandırması
<5 ng/ml (Ağır eksiklik)	<20 ng/ml (Eksiklik)	<5 ng/ml (Ağır eksiklik)
<15 ng/ml (Eksiklik)	21-29 ng/ml (Yetersizlik)	<15 ng/ml (Eksiklik)
>20 ng/ml (Yeterli düzey)	>30 ng/ml (Yeterli düzey)	<15-20 ng/ml (Yetersizlik)
>50 ng/ml (Toksik düzey)	>150 ng/ml (Toksik düzey)	>20-100 ng/ml (Yeterli düzey)
		>100 ng/ml (Aşırı alım)
		>150 ng/ml (Entoksikasyon)

Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalarda, D vitamininin (25-OHD) etkilerinin sadece kalsiyum-fosfor homeostazisi ve kemik metabolizmasını düzenlemekle sınırlı olmadığı, aynı zamanda pro-apoptotik, anti-inflamatuvar ve immün-modülatuar özelliklere de sahip olduğu anlaşılmıştır. Kas-iskelet sistemi üzerindeki etkilerine ek olarak birçok doku ve organ sisteminde immünregülatör özelliklerinin de olabileceğini düşündüren sonuçlar elde edilmiştir (3, 4).

D vitaminin hormon dışı etkilerinin anlaşılması, D vitamini yapımı, metabolizması ve etkilerine olan ilgiyi artırmıştır. D vitamini eksikliği ve yetersizliği çağın pandemisi olarak kabul edilir hale gelmiştir. Romatolojik hastalıklar, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, diyabet, metabolik sendrom, kırık, osteoporoz, nöropsikiyatrik fonksiyonlar, fiziksel performans, preeklampsi gibi farklı gruplarda yapılmış çok sayıda araştırmada D vitamini eksikliğinin insidansı, hastalık aktivitesi ile ilişkisi ve D vitamini desteğinin etkileri değerlendirilmiştir. Bu araştırmaların sonucunda elde edilen bilgiler D vitamininin kemik sağlığındaki rolünü desteklemesine rağmen immünoregülatuar etkileri ile ilgili kesin bir kanıt ve birbiri ile tutarlı veriler sunmamaktadır (64, 74, 75).



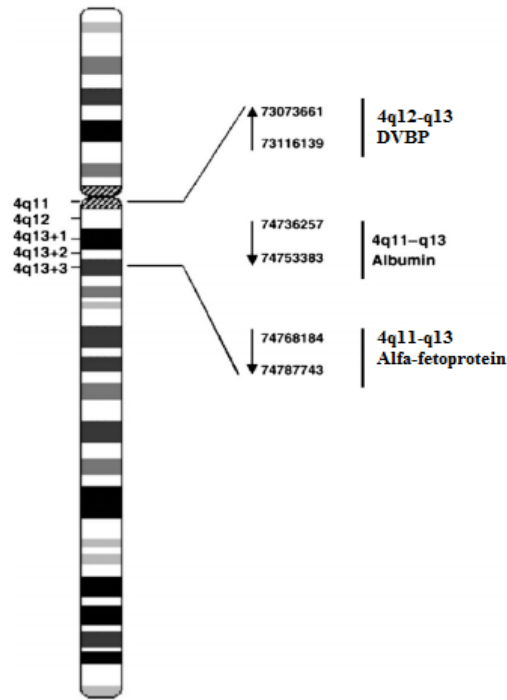
Şekil 3.4. D vitamini metabolizması ve metabolitleri (76)

Çalışmaların geneline bakıldığında 25(OH)D düzeyine göre D vitamini etkileri değerlendirildiğinde çelişkiler elde edilmiştir. D vitamini ile ilgili olarak ortaya atılan “Serbest hormon hipotezi” bu paradoksal durumun yanıtı olabilir. Dolaşımda 25(OH)D’nin %85’i D vitamini bağlayıcı protein’e (DVBP), %15’i albümine bağlı olarak taşınmaktadır; serbest kısım %1’den daha azdır. Serbest hormon hipotezine göre yalnızca bağlı olmayan hormonlar hücre membranını geçerek biyolojik etki gösterebilir. Dolaşımda serbest olarak bulunan ve tüm 25(OH)D’nin %1’inden az olan ve biyolojik etki gösteren bu kısım “biyolojik olarak aktif D vitamini (Bioaktif D vitamini, bioavailable vitamin D) olarak kabul edilmektedir. Son yapılan çalışmalarda bioaktif D vitamini konsantrasyonunun, total 25(OH)D konsantrasyonundan daha doğru D vitamini durumunu yansıttığını göstermiştir. Ayrıca DVBP polimorfizmine göre bioaktif D konsantrasyonun önemli ölçüde etkilendiği gösterilmiştir. Bu yüzden DVBP konsantrasyonu ve genotipinin bioaktif D vitamini düzeyini etkilediği gösterilmiştir. Ayrıca daha önce yapılan araştırmalarda D vitamini eksikliği Bioaktif D vitamini düzeyine göre değil, düşük total 25(OH)D düzeyine göre tanımlanmıştır ve bu durum D vitamini eksiklik ve yetersizliğinin çok yaygın bulunmasının bir nedeni olabilir. Bununla birlikte, GC genotipleme ve bioaktif D vitamini düzeyi hesaplama,

pahalı, yoğun emek gerektiren ve zaman alıcı prosedürler içermesine rağmen, D vitamini durumunu göstermede daha değerli olduğu bulunmuştur (5, 77, 78).

3.4. D Vitamini Bağlayıcı Protein (DVBP)

D Vitamini Bağlayıcı Protein (DVBP), 58 kDa ağırlığında bir glikoproteindir ve GC globulin olarak da bilinir. Serumda yüksek oranda bulunur ve D vitamini için taşıyıcı rol oynar. D vitamininin DVBP ile birçok dokuya transportu, çeşitli hastalıkların oluşmasını engellemek için gereklidir. DVBP, hem D vitamininin inaktif formu olan 25(OH)D'yi, hem de aktif şekli olan 1,25(OH)D'yi taşır. Yapısal olarak majör serum proteini olan albümin ve alfa fetoproteine benzeyen DVBP, öncelikle hepatositlerde, az miktarda da böbrekte eksprese olur (78-81).



Şekil 3.5. D vitamini bağlayıcı protein genetik lokalizasyonu (82)

DVBP, albümin, alfa-fetoprotein ile birlikte insanlarda şekil 3.3'te gösterildiği gibi 4q11-q13 kromozomundaki albümin, α -fetoprotein genlerine yakın oldukça polimorfik olan GC (NCBI GENE ID2638) adı verilen bu gruba

özgü bir gen ile kodlanır. GC-globulin olarak da bilinen DVBP, dolaşımdaki D vitamini metabolitleri için en önemli taşıma proteinidir. Bununla birlikte, yapılan deneylerde DVBP'si olmayan farelerinin oral yoldan verilen D vitaminine cevap vermesine karşın, kandaki 25(OH)D ve 1,25(OH)2D seviyelerinin düşmesine neden olduğu gösterilmiş. Ayrıca DVBP'si olmayan farelerinin ciltte UVB ile üretilen D vitaminine yanıt veremediği fakat DVBP'si olan farelerin ise yanıt verdiği tespit edilmiştir. DVBP'si olmayan farelere DVBP enjekte edilince UVB'ye yanıtlarının olduğu görülmüştür. Bundan dolayı DVBP'nin D vitamini metabolitlerini sadece taşımakla kalmayıp, D vitamini metabolizmasında da rolü olduğu düşünülmüştür (83, 84, 85).

GC'nin bilinen en yaygın üç ana polimorfizmi olup, coğrafi dağılımları farklı olan 120'den fazla polimorfizmi tanımlanmıştır. Bu varyantlar, çeşitli nükleotit bölgelerinde olan değişiklikler sonucu oluşmaktadır. Özellikle iki amino asit değişikliği ve farklı glikosilasyon çeşitliliği ile sonuçlanan yaygın iki tek nükleotit polimorfizminin (rs4588 ve rs7041) farklı kombinasyonlarının bir araya gelmesi ile oluşur. İnsanlardaki DVBP yapısı 458 amino asit (AA) uzunluğundadır ve bu aminoasit dizininde oluşabilecek değişiklikler sonucunda bu proteinin varyantları oluşmaktadır. En yaygın görülen iki tek nükleotit değişikliğine baktığımız zaman, rs7041 tek nükleotid polimorfizminde GAT>GAG (DNA ilgili bölgede timin yerine guanin nükleik asiti geçmesi) transversiyonu sonucu kodon 432 bölgesindeki aminoasit değişerek glutamik asit yerine aspartik asit meydana gelmektedir. Böylece rs7041 allelinde aspartik asit kodlanırsa T alleli olarak adlandırılır, glutamik asit kodlanırsa daha nadir görülen G alleli olarak adlandırılır. Diğer rs4588 tek nükleotid polimorfizminde ACG>AAG (DNA ilgili bölgede sitozin yerine adanin nükleik asiti geçmesi) transversiyonu sonucu kodon 436 bölgesinde aminoasit değişerek, lizin aminoasidi yerine treoninin aminoasidi oluşmaktadır. Böylece rs4588 allelinde treonin kodlanırsa C alleli olarak adlandırılır, glutamik asit kodlanırsa daha nadir görülen A alleli olarak adlandırılır. Bu aminoasit çeşitliliğine bağlı olarak allel varyantları oluşmaktadır. Her iki allelin tek bir GC genindeki kombinasyonlarının bir araya gelmesi ile üç farklı DVBP kombinasyonu [Gc1f (1f): rs7041 (T) + rs4588 (C), Gc1s (1s): rs7041 (G) + rs4588 (C), Gc2 (2): rs7041 (T)

+ rs4588 (A)] oluşur. Bir insan GC geninin iki kopyasına sahip olduğu için altı olası DVBP haplotipi oluşur. Böylece insanlarda üç tanesi homozigot ve üç tanesi birleşik heterozigot olmakla birlikte altı farklı DVBP polimorfizminden söz edilmektedir (86, 87, 88).

Bu farklılıkların nasıl ortaya çıktığı Tablo 3.1’de toplu halde gösterilmeye çalışılmıştır. Burada gösterildiği gibi ikili kombinasyonlarla bir araya gelerek tek GC geni kopyasında meydana gen varyasyon sonucu ortaya çıkan üç farklı DVBP polimorfizmi gösterilmiştir. Ayrıca insanlarda yukarıda belirtilmiş olup insan vücudundaki her gen gibi GC geninin de iki farklı kopyasının olmasından dolayı altı farklı DVBP polimorfizmi ortaya çıkmaktadır. İnsanda toplam 120’den fazla DVBP polimorfizminin olması sadece aminoasit değişikliği ile ilgili olmayıp, diğer bir nedeni de aminoasitlerin asetilasyon ve glikolizasyon reaksiyonlarının fazla olmasıdır (86, 88).

Tablo 3.2. DVBP gen değişiklikleri ve D vitamini metabolitleri ile ilişkisi

FENOTİP	DVBP GEN DEĞİŞİKLİĞİ	25(OH)D AFİNİTESİ	25(OH)D KAN DÜZEYİ	BİOAKTİF D VİTAMİNİ DÜZEYİ ***	SERBEST D VİTAMİNİ DÜZEYİ
GC1S	rs4588-CC* rs7041-GG**	ORTA	YÜKSEK	ORTA	ORTA
GC1F	rs4588-CC* rs7041-TT**	YÜKSEK	DÜŞÜK	DÜŞÜK	DÜŞÜK
GC2	rs4588-AA* rs7041-TT**	DÜŞÜK	ORTA	YÜKSEK	YÜKSEK

* rs4588 Treonin → Lizin değişimi (436. Aminoasit değişikliği) ** rs7041Aspartat → Glutamat değişimi (432. Aminoasit değişikliği) *** Bazı çalışmalarda polimorfizmlere göre bioaktif D vitamini düzeyinin benzer olduğu fakat 25(OH)D vitamini düzeyinin farklılık gösterdiği bulunmuştur. Tablo son çalışmalar dikkate alınarak oluşturulmuştur.

Bu genotipik varyantların hem serum konsantrasyonları hem de 25(OH)D3’e afiniteleri farklıdır. Bu protein ilk tanımlandığı zamanlarda sadece GC1 ve GC2 olarak tanımlanmıştır. Fakat GC1’in kütle spektrometresindeki hareketine bağlı hızlı ve yavaş hareket eden iki (GC1Fast, GC1Slow), varyantının

olduğu tespit edilmiştir ve üç farklı DVBP polimorfizmi tanımlanmıştır. GC1F, serumda en düşük oranda bulunmasına rağmen, 25(OH)D'ye en yüksek afiniteyi gösterir. GC1S ise serumda en yüksek oranda bulunur fakat 25(OH)D'ye afinitesi orta derecededir. GC2, serumda orta derecede bulunur ve 25(OH)D'ye afinitesi en düşük olan formudur. Bunlar insanlarda bazen homozigot (GC1f-1f, GC1s-1s, GC2-2) veya bu genlerin bir karışımı (GC1f-1f, GC1s-1s, GC2-2, GC1f-1s, GC1s-2, GC1f-2) olarak bulunurlar. Bazı fizyolojik ve patolojik faktörler (ırk, DVBP fenotipi, yaş, cinsiyet, hamilelik, östrojen oranı, karaciğer ve böbrek hastalıkları, diyabet, kanser, primer hiperparatiroidizm vb.), DVBP'nin düzeyinin değişmesine aynı zamanda 25(OH)D'nin üzerindeki etkisinin değişmesine yol açabilir. Ayrıca DVBP polimorfizmlerinin ırklara göre değiştiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Örneğin, siyahiler ve Asya ırkından olanlar, GC1F'yi daha çok taşıırken, beyazlarda GC1S daha fazla bulunduğu bilinmektedir (81, 88, 89, 90).

Hamilelerde ve oral kontraseptif kullananlarda DVBP artmış, obezlerde azalmıştır. Karaciğer hastalıklarında üretimdeki azalma, böbrek hastalıklarında kayıptaki artış, Tip 1 diyabette D vitamini yollarının etkilenmesiyle DVBP seviyeleri düşer. Nefrotik sendromlu hastalarda protein atılımına bağlı sadece albumin kaybetmekle kalmaz, aynı zamanda çok miktarlarda DVBP kaybederler. Çünkü DVBP, albuminden daha düşük moleküler ağırlığa sahiptir. Böylece böbreklerle DVBP kaybı olması 25(OH)D'nin de beraberinde atılmasını sağlayarak D vitamini eksikliğine neden olur. Homozigot GC2/2 genotipi olan kişilerin serum DVBP konsantrasyonları GC1 taşıyıcıları ile kıyaslandığında yaklaşık %5-10 daha düşük saptanmıştır. GC1F/F haplotipinde de DVBP düzeyi en düşük olarak bulunmuştur. Bu durum DVBP genotipinin serum DVBP konsantrasyonları üzerinde küçük de olsa bir etkisinin olduğunu göstermektedir (83, 84, 87, 89, 90).

GC1S/S haplotipinin 25(OH)D düzeyinin genellikle yeterli ya da yeterli düzeye yakın olduğu gösterilmiştir. Fakat GC1F/S, GC1F/2, GC1S/2, GCF/F ve GC2/2 haplotiplerinin 25(OH)D düzeyinin genel olarak eksik ya da alt sınırdaki olduğu gösterilmiştir. Yeni çalışmalarda DVBP polimorfizmlerinin 25(OH)D vitamini afiniteleri sırasıyla GC1F-F > GC1F-S > GC1F-2 > GC1S-1S > GC1S-2 > GC2-2 olarak powe ve arkadaşlarınınki ile benzer şekilde en düşük GC2-2

haplotipinde, en yüksek GC1F-F haplotipinde saptanmıştır. Ayrıca aynı çalışmada serbest D vitamini düzeyi de DVBP polimorfizm afinite sıralamasının tam tersi olarak bulunmuştur (90, 91).

DVBP, şiddetli travma ve yoğun bakım tedavisi gerektiren hastalarda yaklaşık %10'dan fazla azaldığı saptanmıştır. Bunun nedeni olarak DVBP aktin ve kubilin gibi metabolitleri de bağlayabilmesinden dolayı büyük doku hasarı durumunda hücre içi aktinin kan dolaşımına salınması sonucu kanda aktin-DVBP kompleksleri oluşur. Oluşan bu kompleksler dolaşımdan hızlıca uzaklaştırılır ve böylece DVBP konsantrasyonu azalmış olur ve serbest 25(OH)D düzeyi artmış olur (92, 93). Böylece enflamasyon durumunda artan sentezin olumlu etkisi daha da hızlı bir yıkımla telafi edilir ve DVBP serum konsantrasyonu 10 gün içerisinde yavaş yavaş artar (94, 95).

İnsanlarda bulunan DVBP'nin yaklaşık 4.89 izoelektik noktası (İEN) vardır ve bu DVBP / GC genotipine göre farklılık gösterir. DVBP'nin sıcaklık değerlerine göre stabilitesi değişmekle birlikte, bu proteinin D vitamini ile bağlı olan ve olmayan hali karşılaştırıldığında farklı bir İEN'ye sahiptir. DVBP'nin D vitamini metabolitlerine bağlandığında yapısal bir değişikliğe uğradığı gösterilmiştir. Bu özelliklerinden faydalanılarak DVBP düzey ve çeşitliliği değerlendirilmiştir (88, 95).

DVBP'nin üç boyutlu yapısı incelendiğinde albümine benzese de albüminden farklı olarak üç bölgeye sahiptir. Bu bölgelerden bir tanesi D vitamini ve metabolitlerine yüksek afinite ile bağlamaya izin veren yarık bir yapıya sahiptir. Bu yüzden DVBP konsantrasyonu albüminden çok daha düşük olmasına rağmen D vitamini ve metabolitlerinin hedef dokuya taşınmasında daha etkilidir (88, 94, 95).

DVBP'nin afinitesinin fazla olması D vitamini seviyesinin çok düşmesi durumunda hızlı D vitamini eksikliğini önleyen serumda geniş bir 25(OH)D havuzu oluşturulmasını sağlar. DVBP'nin D vitamini ve metabolitleri dışında bağladığı birçok ürün bulunmaktadır. En iyi özelliği D vitaminini bağlamak olmakla birlikte, başka biyolojik süreçlerde de rolü vardır. Bunlara: ekstraselüler aktini bağlamak, yağ asidi transportu, kompleman faktör C5a üzerinden kemotaktik aktivite artışı, makrofaj ve osteoklastların aktivasyonunu desteklemek

gibi işlevleri örnek gösterilebilir. Örneğin aktini bağlayarak doku hasarından sonra dolaşımında zararlı aktin yapılarının oluşmasını engeller, megalin ve cubilin gibi böbrekte bulunan reseptörlere bağlanarak idrarla atılan D vitamini ve metabolitlerinin kaybının önlenmesine katkıda bulunur. Bu reseptörlerden birinin yokluğunda D vitamininin idrar kaybını nedeniyle raşitizm ile sonuçlandığı gösterilmiştir (96, 97, 98).

DVBP yoksun farelerde veya insanlarda yapılan çalışmalarda 25(OH)D ve 1,25(OH)D düzeylerinin çok düşük olduğu fakat ancak serbest serum düzeylerinin normal olduğu tahmin edilmektedir. Toplam 25(OH)D ile serbest 25(OH)D'nin kıyaslanması için çeşitli çalışmalar yapılmış fakat çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (98, 99).

DVBP düzeyi yıllar içerisinde çeşitli yöntemler kullanılarak ölçülmüştür. Bunlardan bazıları: roket elektroforezi, türbidimetri, tandem kütle spektroskopisi, nefelometri, ELISA gibi yöntemlerdir. Çalışmalarda son zamanlarda ELISA tekniği, monoklonal antikorlar DVBP düzeyi ölçmek için yaygın olarak kullanıldı. Bu yöntemle elde edilen sonuçlarda ırklar arasında DVBP polimorfizminin yaygın olduğunu ve DVBP düzeyinin de farklı olduğunu keşfettiler. Yapılan çalışmalarda Afrikalı Amerikalıların çoğunlukla DVBP/GC1f genotipine sahip olduğu beyazlardan %50 daha düşük serum DVBP'ye sahip olduğu gösterildi (5). Afrikalı Amerikalılarda serbest 25(OH)D konsantrasyonlarının beyaz ırk ile benzer olmasına rağmen siyahi ırkın kemik ve diş sağlığının beyazlardan daha iyi olması nedeniyle serbest D vitamini düzeyinin siyahi ırkta daha yüksek olduğunu düşündüler (5, 94, 97). Fakat daha sonra poliklonal ve kütle spektrometri bazlı analizler kullanılarak yapılan kapsamlı çalışmalarda monoklonal testin özellikle GC1f'i saptamada daha spesifik olduğu için diğer protein türlerinden fazla saptanmasına neden olmuştur ve genetik olarak heterojen gruplarda tüm sonuçların tekrar yorumlanması gerektiği konusunda ikna edici kanıtlar ortaya koymuştur (97, 98, 99).

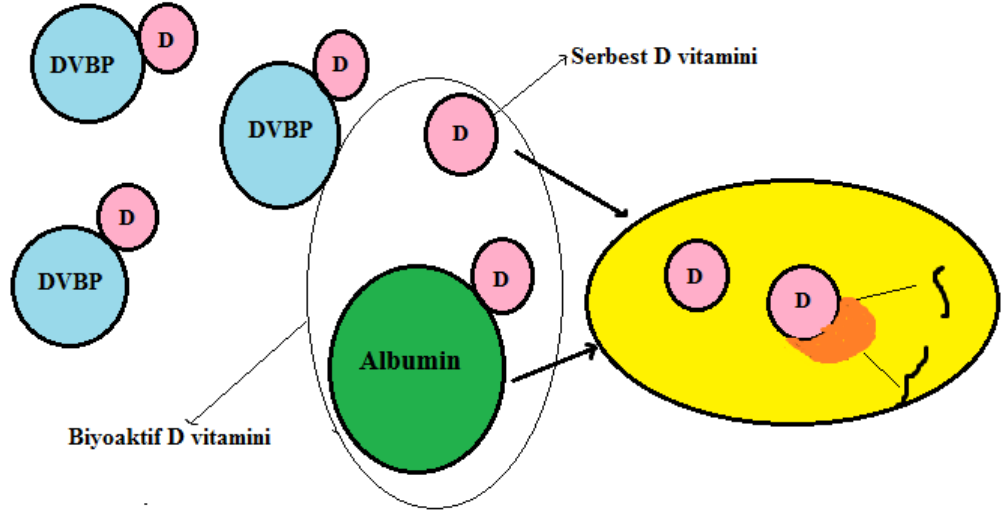
DVBP'nin D vitamini metabolitlerine yüksek bir afinite ile bağlanmasından dolayı ve serum düzeyinin metabolitlerine göre fazla olmasından dolayı D vitamininin ve metabolitlerinin serbest konsantrasyonu çok düşüktür. Serbest D vitamini düzeyi hesaplanırken çeşitli yöntemler kullanılmış olup, toplam DVBP

ve D vitamini düzeyi ölçülerek, öngörülebilir protein afinitesine ve kütle eylem yasasının ölçümlerine dayanarak hesaplamalar yapılmıştır (100, 101, 102).

3.5. Bioaktif ve Serbest D Vitamini

Özellikle son yıllarda insanlardaki D vitamini yeterliliği için hedeflenmesi gereken serum 25(OH)D seviyeleri üzerine çalışmalar yoğunlaşmış olup farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu yüzden bioaktif D vitamini ve serbest D vitaminin önemi daha da artmıştır. Bioaktif D vitamini, biyolojik olarak kullanılabilir testosteron, östrojen gibi hormonların tanımına benzer şekilde, DVBP'ye bağlanmayan dolaşımdaki 25(OH)D vitamini olarak tanımlanmaktadır. Serbest hormon ise D vitaminin hem DVBP hem de albümine bağlı olmayan kısmı olarak tanımlanmaktadır. Bioaktif D vitamini birçok çalışmada özellikle D vitamininin bilinen en önemli etkisi olan kalsiyum ve fosfor metabolizması üzerinden kemik sağlığına olan etkileri incelenmiştir ve total 25(OH)D vitamini bakmaya üstünlüğü gösterilmiştir. Yine Henderson ve ark GC proteine sahip olan ve olmayan ikiz kardeşlerin total D vitaminini kıyaslamış olup, GC proteinine sahip olmayan hastanın 25(OH)D vitamininin çok düşük olduğu ve GC proteinine sahip olan diğer kardeşin 25(OH)D vitamininin normal olduğu saptanmıştır. Fakat bu ikiz kardeşler kemik sağlığı ve kemik sağlığını gösteren çeşitli belirteçler (kalsiyum, paratiroid hormon, alkalen fosfataz) açısından kıyaslandığı zaman ikisinin de normal olduğu gösterilmiş olup, bu durumun serbest hormon düzeyinin benzer olmasından kaynaklandığını düşündürerek, serbest hormon hipotezini desteklemiştir (5, 103, 104, 105).

Serbest D ve biyoaktif D vitaminini ölçmek için kullanılan yöntem temel olarak diğer hormonlara benzer şekilde esas taşıyıcı proteini olan DVBP konsantrasyonu ve bağlanma afinitesi baz alınarak hesaplanmıştır.



Şekil 3.6. Bioaktif D vitamini ve serbest D vitamini

Serbest D vitamini: Dolaşımda DVBP ev albümine bağlı olmayan kısımdır. Bioaktif D vitamini: Dolaşımdaki serbest D vitamini ve albümine zayıf olarak bağlı olan kısımdır. D vitaminin hücre içerisine girebilen ve etki gösteren kısmı bioaktif D olarak kabul edilen kısımdır.

Serbest hormon ve biyoaktif D vitamini birçok çalışmada 25(OH)D kıyaslanmıştır. Örneğin; Bhan ve arkadaşları hemodiyaliz hastalarında kemik mineral metabolizmasında etkili faktörleri (PTH, kalsiyum, fosfor) değerlendirmiştir. Bu çalışmada biyoaktif D vitaminin kemik sağlığını göstermede total D vitaminine göre daha etkili olduğu gösterilmiştir. Yine Johnsen ve arkadaşları kemik mineral yoğunluğu ile total D vitamini ve biyoaktif D vitaminini kıyaslamış olup, biyoaktif D vitamininin daha etkili bir belirteç olduğunu göstermişlerdir. Bioaktif D vitamininin serbest D vitamininden farkı ek olarak albümine bağlı olan D vitaminini de içermesidir. Albümin-hormon kompleksleri genellikle zayıf bağlı oldukları için hızlı bir şekilde ayrışmaktadır, bu yüzden ayrışıp serbest hormon gibi kolayca hücre içine girip etki edebileceği düşünülmektedir (80, 87, 106, 107). Yine çeşitli çalışmalarda biyoaktif D vitamini ve total D vitamini bakmanın birbirine olan üstünlükleri olup olmadığı değerlendirilmiştir. Hemodiyaliz hastalarında yapılan çalışmada kemik sağlığını gösteren belirteçlerin biyoaktif D vitamini ile ilişkisinin total D vitamininden daha iyi olduğu gösterilmiştir (80). Her ne kadar çelişkili sonuçlar olsa da çalışmaların

çoğunda bioaktif ve serbest D vitamininin total D vitaminine göre daha iyi ve spesifik bir belirteç olduğu gösterilmiştir.

Özetlemek gerekirse düşük 25(OH)D vitamini seviyesine sahip bir insan, eğer düşük DVBP'ye sahipse ya da sahip olduğu DVBP polimorfizminin D vitaminine olan afinitesi düşük ise yeterli serbest ve bioaktif D vitaminine sahip olabilir. Ülkemizde bioaktif ve serbest D vitamini ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Konu ile ilgili çalışma sayısının ve örneklem sayısının artırılması durumunda serbest D ve bioaktif D vitamininin öneminin daha fazla artması muhtemeldir (5, 90, 81, 87, 107).



4. MATERYAL VE METOD

Çalışmamız için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı (Ek-1) alındıktan sonra, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma ve Proje Biriminin onayı ve desteği de alınarak verilerin toplanmasına başlandı.

4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Seçilmesi

Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji-Romatoloji Polikliniğine Ekim 2017 ve Haziran 2019 tarihleri arasında başvuran yaşları 5-18 yıl arasında değişen Juvenil İdyopatik Artrit tanısı almış, en az 6 aydır JIA nedeniyle takipli olan 89 çocuk ile aynı yaş ve cinsiyette ve çocuk polikliniğine kontrol amaçlı gelmiş olan herhangi bir kronik hastalığı olmayan, aktif enfeksiyonu olmayan, çalışmaya katılmaya gönüllü olan 40 çocuk dahil edildi. Çalışma süresince, hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve çalışmaya dahil olmayı kabul eden hastalardan (ailelerinden) aydınlatılmış onam formu (Ek-2) alındı ve imzalatıldı. Kriterlere uyan katılımcılar poliklinik başvuru sırasına göre seçilmiştir.

4.2. Verilerin Toplanması ve Saklanması

Araştırmanın yürütüldüğü Çocuk Nefroloji-Romatoloji Bilim Dalına poliklinik başvurusu esnasında hastaların demografik bilgileri, hastalık süreci ile ilgili veriler daha önceden oluşturulan formlar (Ek-3) kullanılarak toplandı. Bazı laboratuvar sonuçları hastane kayıt sisteminden retrospektif olarak elde edildi. Hastalar öncelikle poliklinikte aynı doktor tarafından muayene edilerek “Çocukluk Artriti Aktivite Ölçütü [Juvenil Arthritis Disease Activity Score (JADAS)]” için değerlendirildi ve hastalık aktivasyon skorlaması yapıldı. Bizim hastalarımızda JADAS 10 hastalık skorlama yöntemi kullanıldı. Hastaya göre, aileye göre doktora göre ağrı skorlaması (0-10 arasında puanlama) ve düzeltilmiş sedimentasyon değeri kullanılarak en küçük ‘0’ en yüksek ‘40’ olacak şekilde skorlama yapıldı. (52, 53).

Tablo 4.1. JADAS’a göre hastalık aktivasyon değerleri (52)

	JADAS 10/71	JADAS 27	cJADAS 10
Oligoartiküler JIA			
Aktif olmayan hastalık	≤ 1	≤ 1	≤ 1
Düşük hastalık aktivitesi	1,1 - 2	1,1 - 2	1,1 - 1,5
Orta derece hastalık aktivitesi	2,1 - 4,2	2,1 - 4,2	1,51 - 4
Yüksek hastalık aktivitesi	$> 4,2$	$> 4,2$	> 4
Poliartiküler JIA			
Aktif olmayan hastalık	≤ 1	≤ 1	≤ 1
Düşük hastalık aktivitesi	1,1 - 3,8	1,1 - 3,8	1,1 - 2,5
Orta derece hastalık aktivitesi	3,9 - 10,5	3,9 - 8,5	2,51 - 8,5
Yüksek hastalık aktivitesi	$> 10,5$	$> 8,5$	$> 8,5$

Çalışma grubuna dahil olmuş hastalardan ayrıca bir tane etilendiamin tetraasetik asit (ETTA)’lı tüpe, bir tane jelli biyokimya tüpüne venöz kan örnekleri alındı. Jelli biyokimya tüplerine alınan kan örnekleri $+4^{\circ}\text{C}$ ’de 4000 rpm’de 4 dakika santrifüj edilerek, serumları ayrıldı ve bu serumlar alikuatlanarak analiz yapılmaya kadar -80°C ’de saklandı. EDTA’lı tüplere alınan kan örnekleri yine DNA eldesi yapılmaya kadar -80°C ’de saklandı. Hasta grubunun muayene edildiği aynı gün içerisinde kemik mineral yoğunluğu lineer absorpsiyon yöntemi ile değerlendirildi. Hasta grubu çocuklardan oluştuğu için ırk, yaş ve cinsiyete göre sağlıklı gruplardan elde edilen normal değerlere göre elde edilen KMD Z-skoru ile karşılaştırılarak kemik mineral yoğunluğu değerlendirildi. Eğer Z-skoru ≤ -2 standart sapmanın altında olan hastaların kemik mineral dansitesi düşük olarak kabul edildi (69, 70, 71).

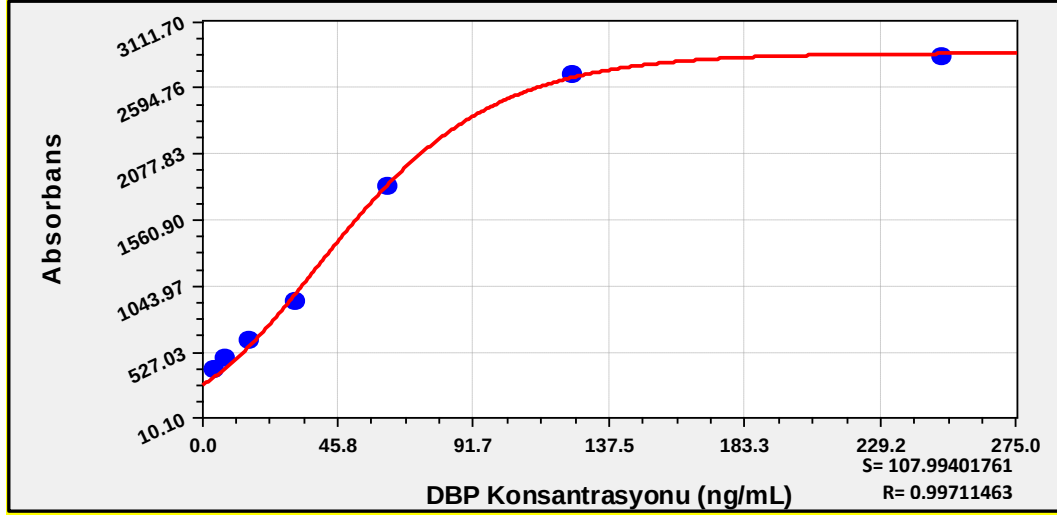
Kemik mineral dansitesinde bozulmaya neden olan hastalıklar yetişkinlerde ve çocuklarda değişik şekilde tanımlanmıştır. Yetişkinlerde yeni oluşan matriksin mineralizasyonunda bozukluk sonucu oluşan, azalmış kemik dansitesi ile karakterli kemik ağrısı, kaslarda güçsüzlük ve kırık riskinde artış olmasına osteomalazi adı verilmektedir. Fakat epifiz plakları kapanmamış çocuklarda ise D vitamini eksikliği, kondrosit yapısında bozulma, kemik mineralizasyonunda

bozulma, deformite ve boy kısalığı ile seyreden durumlara raşitizm adı verilmektedir. Osteoporoz, vücudumuzdaki kemiklerin multifaktöriyel nedenlere bağlı olarak, dayanıklılık ve kalitelerinin bozulması sonucunda daha zayıf ve kırılabilir hale gelmeleri ile ortaya çıkan sistemik bir hastalıktır (64, 65).

Çeşitli merkezlere göre olması gereken D vitamini düzeyi değerleri farklılık göstermektedir. Fakat genel olarak normal serum D vitamini için çocuklarda eşik değer 20 ng/mL'nin üzerinde olması kabul görmektedir (72).

4.3. Alınan Örneklerden Laboratuvarda Çalışılması

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol gruplarından muayene sırasında alınarak -80°C'de saklanmış olan serum örneklerden total 25(OH)D3 vitamini, DVBP, Albumin, Ca, P, ALP düzeyleri çalışıldı. Serum örneklerinde Ca, P, ALP ve total 25(OH)D3 vitamini düzeyleri kemilüminesans immünassay yöntemi ile Siemens Centaur XP cihazı ile ölçüldü (Siemens Healthcare Diagnostics, Forchheim, Germany). Kullanılan kitlerin alt okuma limitleri göz önüne alınarak, kite ait intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları (Ek-4) (CV) kullanılarak hesaplaması yapıldı. Albumin düzeyi ölçümünde tandem kütle spektrofotometrisi yöntemi kullanılarak, Siemens Advia Chemistry XP cihazı ile ölçüldü. D vitamini bağlayıcı protein seviyeleri, sandviç biçiminde iki monoklonal antikor kullanan Elabscience marka kit (Elabscience Biotechnology Co., Ltd) kullanılarak, ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile çalışıldı. Kullanılmış olan ELISA kitti standart grafiği Şekil 4.1'de gösterilmiştir.



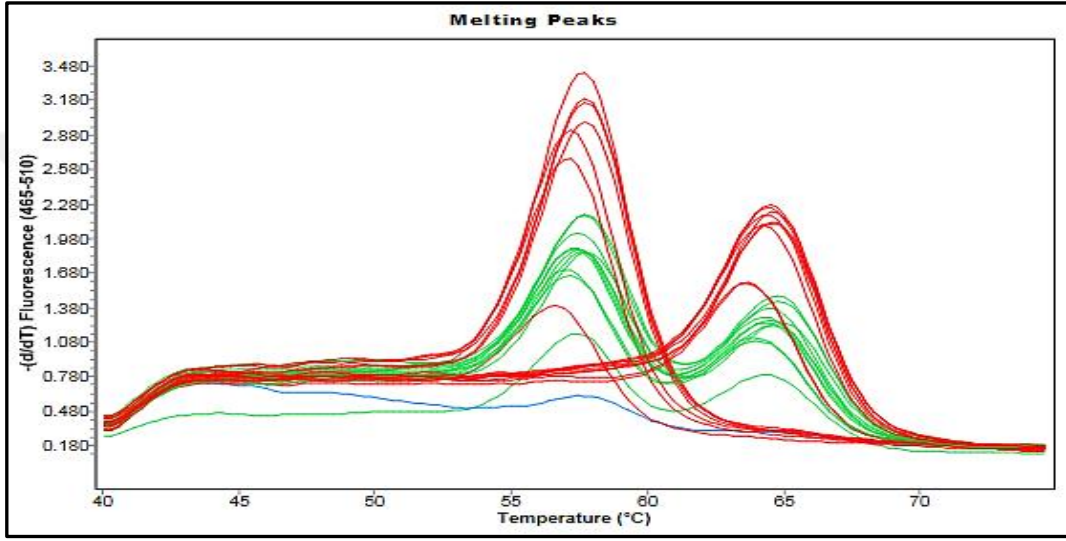
Şekil 4.1. Vitamin D Bağlayıcı Protein (DVBP) ELISA kiti standart grafiği.

4.4. DNA Elde Edilmesi ve Genotiplendirilmesi

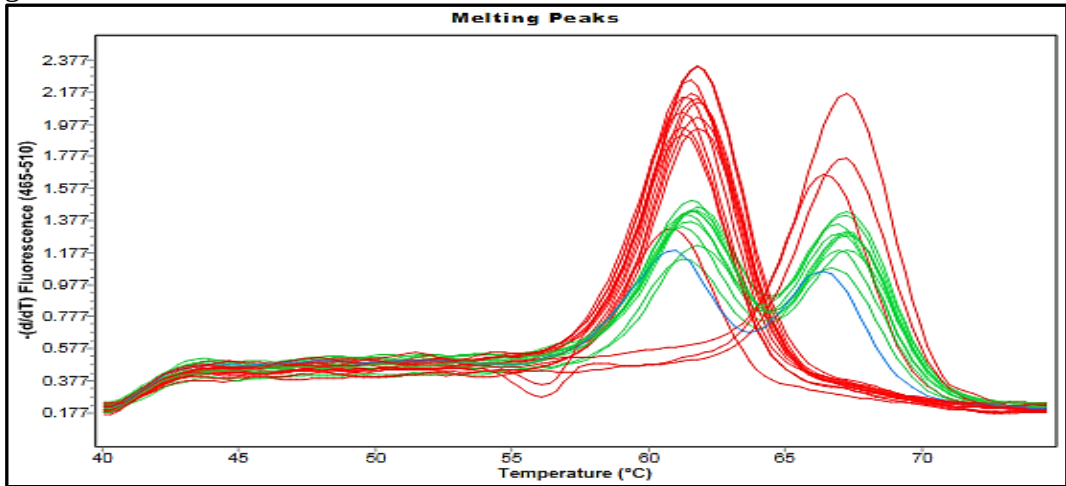
Kontrol ve hasta grubundan muayene sırasında alınarak -80°C’de saklanmış olan EDTA’lı tüpteki kan örneklerinden Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyeleri eşliğinde SBAUM alt yapısı kullanılarak DNA izolasyonları yapıldı. İzolasyonun ardından DNA konsantrasyonları ve kalitesi spektrofotometrik yöntemlerle ölçüldü.

Katılımcıların kanlarından elde edilmiş olan DNA örnekleri, D vitamini bağlayıcı protein geninin kodlama bölgesindeki iki yaygın (rs4588 ve rs7041) nükleotid polimorfizmi (SNP) için genotiplendi. Bu polimorfizmler, genel popülasyondaki yüksek prevalansları, ırkla olan bağları ve D vitamini bağlayıcı protein fonksiyonu ile bilinen bağlantıları nedeniyle seçilmiştir. İnsanlardaki DVBP yapısı 458 amino asit (AA) uzunluğundadır ve rs7041 tek nükleotid polimorfizminde GAT>GAG transversiyonu sonucu kodon 416 bölgesinde glutamik asit yerine aspartik asit meydana gelmektedir. Diğer rs4588 tek nükleotid polimorfizminde ACG> AAG transversiyonu sonucu kodon 420’de lizin aminoasidi yerine treoninin aminoasidi oluşmaktadır. Vitamin D bağlayıcı geninin literatürde en sık yer alan rs4588 (A/C) ve rs7041 (G/C) polimorfizm analizleri LightCycler floresan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile LightCycler 480-II cihazı kullanılarak (Roche, Mannheim, Almanya) erime eğrisi (melting curve) analizine göre incelenmiş ve çıkan sonuçlar değerlendirilmiştir. Bu çalışmada da erime eğrisi analizi (Ek-4) mutasyonların tespiti için esnek ve

güçlü bir tarama yöntemi olarak kabul edilmektedir. Bu erime eğrileri kullanılarak rs4588 aleline göre Şekil 4.2’de gösterildiği gibi GG (homozigot major), TG (heterozigot), TT (homozigot minor) şeklinde gruplandırılmıştır. Yine bu erime eğrileri kullanılarak rs7041 aleline göre Şekil 4.3’de gösterildiği gibi CC (homozigot major), CA (heterozigot), AA (Homozigot minör) şeklinde gruplandırılmıştır. Bu iki alel kullanılarak D vitaminine bağlanma afinitesi değişen üç farklı D vitamini Bağlayıcı Protein (GC1F, GC1S, GC2) polimorfizmi tanımlanmıştır.



Şekil 4.2. Hasta ve kontrollere ait DVBP rs7041 tek nükleotit polimorfizm analiz grafikleri



Şekil 4.3. Hasta ve kontrollere ait rs4588 tek nükleotit polimorfizm analiz grafikleri

4.5. Serbest ve Biyoaktif D Vitamini Düzeylerinin Hesaplanması

Yapılan çalışmalarda DVBP'ye ve albümine bağlı olmayan serbest 25(OH)D vitamininin hesaplanması için formüller geliştirilmiştir. Serbest hormon, spesifik bağlayıcı proteine ve albümine bağlı olmayan hormondur, biyoaktif hormon ise serbest ve albümine zayıf olarak bağlı hormonun olarak tanımlanmıştır. Serbest 25(OH)D vitamini ve biyoaktif 25(OH)D düzeyi hesaplamak için öncelikle serum DVBP düzeyi ve albümin düzeyi ölçülmüştür. Ayrıca çalışmamızda 25(OH)D vitamininin daha önceki çeşitli çalışmalarda hesaplanmış olan albümine bağlanma afinite sabiti (6×10^8 M⁻¹) ve DVBP'ye bağlanma afinite sabiti (7×10^8 M⁻¹) kullanılmıştır. Powe ve arkadaşlarının kullandığı formül ile hesaplanmıştır (5). Yine çeşitli çalışmalarda benzer formüller kullanılmıştır (104). Çalışmamızda ayrıca serbest D/total D vitamini oranı hesaplanmıştır.

Formül:

Hesaplanmış serbest 25(OH)D vitamini düzeyi= Total 25(OH)D düzeyi / [$1 + (6 \times 10^5 \times \text{albumin}) + (6 \times 10^5 \times \text{DVBP})$]

Bioaktif D Vitamini düzeyi= $(6 \times 10^5 \times [\text{Albumin}] + 1) \times \text{Hesaplanmış serbest 25(OH)D vitamini}$

Formüllerde hesaplama yapabilmek için albümin ve DVBP uygun birimlere dönüştürülmüştür.

[Albumin]= (serum albumin g/L)/66.430 g/mol, **[DVBP]**= (serum DVBP g/L)/58.000 g/mol

4.6. İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler n (%) ve ortalama±standart sapma (SS) ve medyan (min-maks) değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Pearson ki-kare testi ve Fisher's Exact test kullanılmıştır. Normallik varsayımının analizinde gruptaki örneklem sayısı 50'den küçük olduğunda Shapiro Wilks, büyük olduğunda Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. İki grubun ölçüm değerleri arasındaki farkın analizinde normal dağılıma uymadığı durumda Mann-Whitney U test, uyduğu durumda Student's t test kullanılmıştır.

Üç ve daha fazla grubun skorlarının parametrik olmayan karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi, anlamlı çıkan durumlar için post-hoc test olarak Bonferroni-Dunn testi kullanılmıştır. Sıralı (ordinal) veya normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon testi, normal dağılıma uyan sürekli değişkenler için Pearson korelasyon testi yapılmıştır. Hastaların kemik mineral dansitesindeki düşüklük varlığını etkileyen risk faktörlerini belirlemek için binary lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Kemik mineral dansitesindeki düşüklük olan hastaları belirli ölçümlere göre ayırt etmek ve kesim noktası belirlemek için ROC (Receiver Operating Characteristic) Analizi yapılmıştır. Tüm belirteçler için Eğri Altında Kalan Alan (AUC), kesim (cut-off) noktaları, duyarlılık ve seçicilik değerleri hesaplanmıştır. Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler SPSS 23.0 paket programı ile yapılmıştır. 0,05’den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

5. BULGULAR

5.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Klinik ve Demografik Özellikleri

Bu bölümde, araştırmaya dahil edilen hastaların ve kontrol grubunun demografik, klinik ve genetik özelliklerine ait tanımlayıcı istatistikler sunulmuştur.

Çalışmaya dahil edilen 89 hastanın ve kontrol grubunda yer alan 40 sağlıklı çocuğun demografik ve klinik özellikleri değerlendirilmiştir. Bunların 89 tanesi JİA hastalığı nedeniyle takipli olup, 50 (%56,2) tanesi kız, 39 (%43,8) tanesi erkek hastalardan oluşmaktadır. Hastaların yaş ortalaması $11,99 \pm 3,51$ yıl iken, en küçük yaş değeri 5 ve en büyük değer 18 yıl olarak bulunmuştur. Kontrol grubunun yaş ortalaması $12,51 \pm 3,58$ olarak saptanmıştır. Kontrol grubunun 22(%55) tanesi kız ve 18(%45) tanesi erkeklerden oluşmaktadır.

Hasta ve kontrol grubu ayrımı yapılmaksızın incelendiğinde, çalışmaya katılan bireylerin ortalama D vitamini bağlayıcı protein (DVBP) düzeyleri $70,09 \pm 32,75$ (ng/ml), D vitamini düzeyleri $23,82 \pm 9,58$ (ng/ml), DVBP bağlı $880,44 \pm 409,3$ (pmol/L), serbest D vitamini düzeyleri $49,6 \pm 22,54$ (pmol/L), bioaktif D vitamini düzeyleri $20,15 \pm 9,18$ (nmol/L) ve serbest/total D vitamini oranı $0,09 \pm 0,03$ olarak bulunmuştur. Hastaların laboratuvar ölçümlerine ait tanımlayıcı istatistikler incelendiğinde, ortalama albümin değeri $4,49 \pm 0,26$ (gr/dl) bulunurken, kalsiyum ortalaması $9,59 \pm 0,39$ (mg/dl), fosfor $4,32 \pm 0,63$ (mg/dl) ve alkelen fosfataz (ALP) ortalaması $175,62 \pm 77,97$ (U/L) olarak hesaplanmıştır.

5.2. Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Tablo 5.1’de hasta grubundaki bireylerin klinik özelliklerine ait tanımlayıcı istatistikler sunulmuştur. Seksen bir hastanın (%91) başlangıç tanısı şimdiki ile aynı iken, 8 hastanın (%9) başlangıç tanısının şimdikinden farklı olduğu görülmüştür. Hastaların %82’sinde eşlik eden durum görülmezken %7,9’unda üveit, %5,6’sında FMF, %3,4’ünde diğer romatizmal hastalıklar ve %1,1’inde inflamatuvar bağırsak hastalığı olduğu tespit edilmiştir. Hastaların JIA tiplerine bakıldığında, 46 hastada (%51,7) oligoartiküler (sürekli ve uzamış tip), 18 hastada

(%20,2) entezit ilişkili artrit, 13 hastada (%14,6) poliartriküler RF negatif, 4 hastada (%4,5) sistemik başlangıçlı, 2 hastada (%2,2) poliartriküler RF pozitif, 2 hastada (%2,2) psöryatik artrit ve 4 hastada ise (%4,5) sınıflandırılmamış artrit olduğu gözlenmiştir.

Hastaların güncel tedavi olarak %25,8'inde Metotreksat, %30,3'ünde Metotreksat+NSAİİ, %19,1'inde Metotreksat+biyolojik ajanlar (Etanercept veya Adalimumab veya İnfliximab veya Kanakinumab), %5,5'inde Metotreksat+koşisin, %4,4'ünde NSAİİ, %3,4'ünde Sülfasalazin, Metotreksat+Steroid, %3,4'ünde Steroid kullandığı ve %4,4'ünün ilaçsız takip edildiği saptanmıştır. Hastaların %60,8'inin D vitamini desteği aldığı görülürken, %38,2'sinin almadığı gözlenmiştir. Hastaların medyan aktif eklem sayısı 0 (0-5), medyan izlem süresi 45 (6-150) ay ve medyan JADAS skoru 8 (0-40) olarak hesaplanmıştır. Hastaların %39,3'ünde anemi ve %41,25'inde kemik mineral dansitesinde düşüklük gözlenmiştir.

Tablo 5.1. Hasta grubunun klinik özellikleri

n=89	
Yaş	11,99±3,51(5-18)
Cinsiyet	
Kız	50 (56,2)
Erkek	39 (43,8)
İzlem süresi (ay)	45 (6-150)
JİA alt grubu *	
Oligoartiküler	46 (51,7)
Entezit ilişkili artrit	18 (20,2)
Poliartiküler RF negatif	13 (14,6)
Sistemik başlangıçlı	4 (4,5)
Sınıflandırılmamış artrit	4 (4,5)
Poliartiküler RF pozitif	2 (2,2)
Psöryatik artrit	2 (2,2)
Hastaların aldığı güncel tedavi	
NSAİİ **	4 (4,4)
Metotreksat	23 (25,8)
Metotreksat- NSAİİ	27 (30,3)
Metotreksat-Etanercept	12 (14,6)
Metotreksat -Adalimumab	3 (3,4)
Metotreksat- Kanakinumab	1 (1,1)
Metotreksat-İnfliximab	1 (1,1)
Metotreksat-kolşisin	5 (5,6)
Metotreksat- Prednizolon	4 (4,4)
Sülfasalazin	3 (3,4)
Prednizolon	2 (2,2)
İlaç kullanmayan	4 (4,4)
D vitamini desteği	
Alanlar	54 (60,8)
Almayanlar	35 (38,2)
Anemi	
Var	35 (39,3)
Yok	54 (60,7)
Hastalık aktivite skoru (JADAS 10)	8 (0-40)
Lumbal kemik dansitesi***	
0 ile -2 arası	48 (60)
≤ - 2	32 (40)
Femoral kemik dansitesi***	
0 ile -2 arası	63 (78,7)
≤ - 2	17 (21,3)
Kemik mineral dansitesi düşüklüğü	
Yok	47 (52,8)
Var	33 (37,1)

Bulgular n (%) ve medyan (min-maks) değerler ile sunulmuştur.

*JİA: Juvenil idiyopatik artrit. ** NSAİİ: Non-steroidal anti-enflamatuvar ilaç. ***16 hastada hem femoral hem lumbal kemik dansitesi, 16 hastada sadece lumbal kemik dansitesi ve 1 hastada sadece femoral kemik mineral dansitesi düşük olarak saptandı.

Tablo 5.2’de hasta ve kontrol grubunun labarotuvlar bulguları karşılaştırılmıştır. Buna göre, kontrol ve hasta grubunun yaş ortalamaları, cinsiyet dağılımları, albümin, fosfor ve ALP değerleri, DVBP düzeyi ve serbest/total D vitamini oranının istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermediği gözlenmiştir ($p>0,05$). Kontrol grubunun kalsiyum değerleri, 25(OH)D vitamini düzeyleri, serbest D vitamini düzeyleri ve bioaktif D vitamini düzeylerinin hasta grubuna göre istatistiksel açıdan daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Hasta ve kontrol grubunun 25(OH)D vitamini düzeyi ortalaması sırasıyla 26,3 (ng/ml) ve 22,6 (ng/ml) olarak ölçülmüş olup her iki değerde >20 (ng/ml)’den büyük yani yeni tanımlamaya göre yeterli düzeydedir. Bu yüzden özellikle serbest D ve bioaktif D vitamini düzeylerinin kontrol grubunda yüksekliği daha anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Ayrıca kontrol grubunda 25(OH)D vitamini düzeyi <20 olan yedi (%17,5) çocuk saptanırken, hasta grubunda kırk (%44,9) çocuk saptandı.

Tablo 5.2. Hasta ve kontrol grubunun labarotuvlar bulgularının karşılaştırılması

Demografik özellikler	Kontrol (n:40)	Hasta (n:89)	P
Yaş	12,51±3,58 (7-17)	11,76±3,51 (5-18)	0,271
Cinsiyet			
Erkek	19 (48,7)	39(43,8)	0,608
Kız	20 (51,3)	50 (56,2)	
Albümin (gr/dl)	4,53±0,3 (3,63-5,11)	4,47±0,24 (3,73-4,99)	0,194
Kalsiyum (mg/dl)	9,72±0,33 (8,84-10,38)	9,53±0,41 (8,71-10,81)	0,012
Fosfor (mg/dl)	4,32±0,58 (3,36-5,41)	4,31±0,66 (2,64-5,79)	0,945
Alkalen fosfat (U/L)	174,92±76,09 (66-323)	175,93±79,22 (43-380)	0,946
DVBP düzeyi (ng/ml)	64,6 (15,8-131,4)	68,5 (20,5-261,2)	0,129
25(OH)D vitamini düzeyi (ng/ml)	26,3 (13,12-44,54)	22,6 (6,35-83,64)	0,004
Serbest D vitamini düzeyi (pmol/L)	60,17 (18,28-100,94)	40,61 (9,59-156)	<0,001
Bioaktif D vitamini düzeyi (nmol/L)	23,89 (7,76-40,31)	16,48 (4,26-58,49)	<0,001
Serbest/total D vitamini oranı	0,08 (0,05-0,16)	0,08 (0,03-0,28)	0,155

Bulgular n (%), ort±SS (min-maks) ve medyan (min-maks) değerler ile sunulmuştur. Student’s t test, Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test.

Tablo 5.3’de D vitamini desteği almasına göre hastaların D vitamini ve metabolitlerinin klinik düzeylerinin karşılaştırılmasına ait analiz sonuçları verilmiştir. Buna göre, D vitamini tedavisi almasına göre hastaların DVBP düzeyi, 25(OH) vitamini düzeyi, DVBP bağlı, serbest D vitamini düzeyi, bioaktif D vitamini düzeyi ve serbest/total D vitamini oranının istatistiksel açıdan farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$).

Tablo 5.3. D vitamini desteği almasına göre hastaların laboratuvar düzeylerinin karşılaştırılması

D vitamini desteği	Alıyor (n:54)	Almıyor (n:35)	p
DVBP düzeyi (ng/ml)	65,25 (26,74-261,2)	72,6 (20,5-260,8)	0,284
25OH D vitamini düzeyi (ng/ml)	20,61 (6,35-44,47)	22,85 (9,61-83,64)	0,540
DVBP bağlı D vitamini düzeyi (pmol/L)	821,88 (338,75-3265)	907,5 (256,25-3260)	0,380
Serbest D vitamini (pmol/L)	40,91 (9,59-156)	40,61 (16,99-102,58)	0,775
Bioaktif D vitamini (nmol/L)	16,47 (4,26-58,49)	16,9 (6,85-43,83)	0,603
Serbest/total D vitamini oranı	0,08 (0,03-0,14)	0,08 (0,05-0,28)	0,576

Bulgular medyan (min-maks) değerler ile sunulmuştur. Mann-Whitney U test.

5.3. Hasta ve Kontrol Grubunun Verilerinin Karşılaştırılması

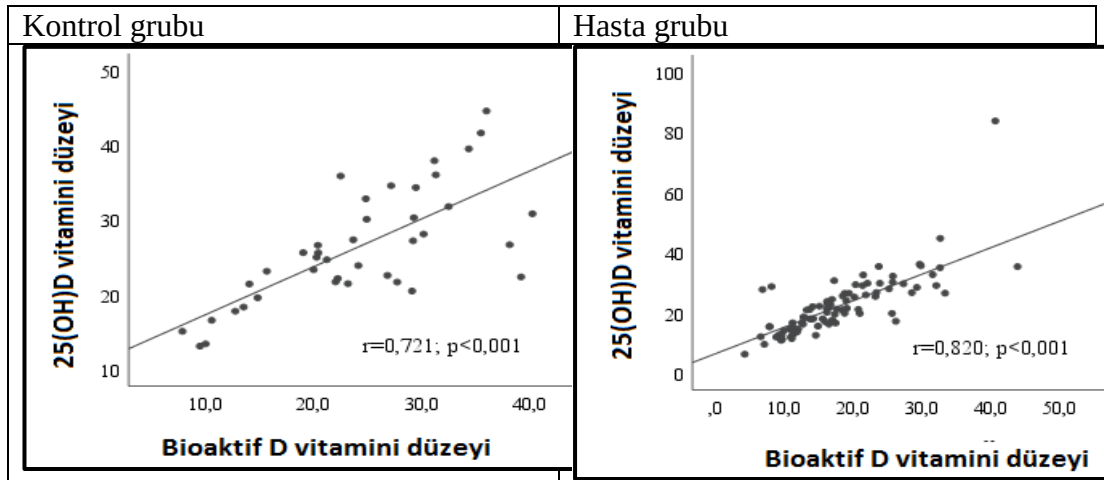
Tablo 5.4’te çalışmaya katılan tüm bireylerde, kontrol ve hasta grubunda bioaktif D vitamini düzeyi ile 25(OH)D vitamini düzeyi, DVBP düzeyi ve laboratuvar değerleri arasındaki korelasyon bulguları sunulmuştur. Tüm hastalarda bioaktif D vitamini düzeyi ile DVBP düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı orta derecede negatif bir korelasyon görülürken ($r=-0,541$; $p<0,001$), 25(OH)D vitamini düzeyi ile pozitif güçlü bir korelasyon bulunmuştur ($r=0,827$; $p<0,001$). Kontrol grubunda bioaktif D vitamini düzeyi ile DVBP düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı orta derecede negatif bir korelasyon görülürken ($r=-0,693$; $p<0,001$), 25(OH)D vitamini düzeyi ile pozitif güçlü bir korelasyon bulunmuştur ($r=0,721$; $p<0,001$; Şekil 5.1). Hasta grubunda bioaktif D vitamini düzeyi ile DVBP düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf negatif bir korelasyon görülürken ($r=-0,456$; $p<0,001$), 25(OH)D vitamini düzeyi ile pozitif

güçlü bir korelasyon bulunmuştur ($r=0,820$; $p<0,001$; Şekil 5.2). Tüm hastalarda bioaktif D vitamini düzeyi ile kalsiyum arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf pozitif bir korelasyon görülürken ($r=0,256$; $p=0,003$), benzer şekilde kontrol grubunda da bu iki değişken arasında zayıf pozitif bir korelasyon olduğu saptanmıştır ($r=0,462$; $p=0,003$). Tüm hastalarda bioaktif D vitamini düzeyi ile ALP arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf pozitif bir korelasyon görülürken ($r=0,184$; $p=0,037$), kontrol grubunda da bu iki değişken arasında zayıf pozitif bir korelasyon olduğu belirlenmiştir ($r=0,331$; $p=0,037$). Özetle biyoaktif D vitamini düzeyinin total D vitamini ile pozitif yönde korelasyon göstermektedir. Bioaktif D vitamini ile DVBP düzeyi karşılaştırılmış olup, DVBP düzeyi arttıkça bioaktif D vitamini düzeyinin düştüğü gösterilmiştir.

Tablo 5.4. Bioaktif D vitamini düzeyi ile 25(OH)D vitamini düzeyi, DVBP düzeyi ve laboratuvar değerleri arasındaki korelasyon

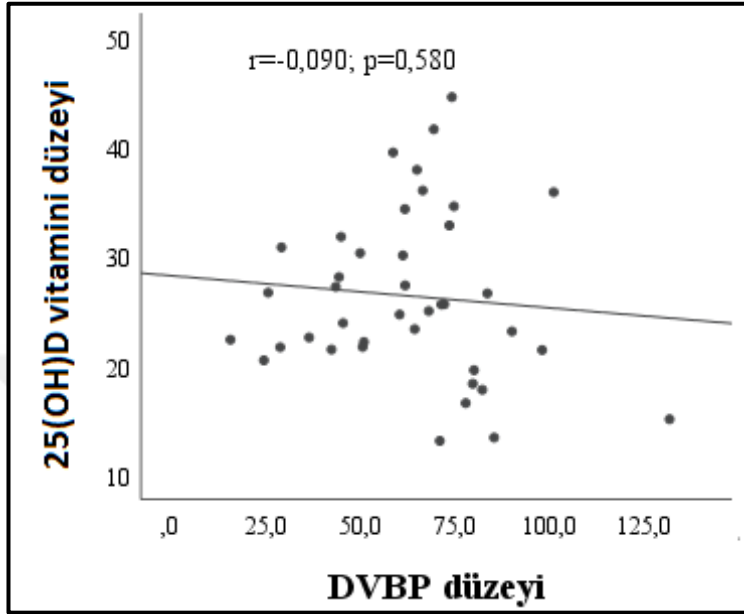
	Toplam		Kontrol		Hasta	
	r	p	r	p	r	p
DVBP düzeyi (ng/ml)	-0,541	<0,001	-0,693	<0,001	-0,456	<0,001
25(OH)D vitamini düzeyi (ng/ml)	0,827	<0,001	0,721	<0,001	0,820	<0,001
Albümin (gr/dl)	0,044	0,617	0,204	0,207	-0,016	0,882
Kalsiyum (mg/dl)	0,256	0,003	0,462	0,003	0,125	0,241
Fosfor (mg/dl)	0,174	0,055	0,215	0,182	0,150	0,160
Alkalen fosfotaz (U/L)	0,184	0,037	0,331	0,037	0,143	0,180

Pearson korelasyon testi, Spearman korelasyon testi.



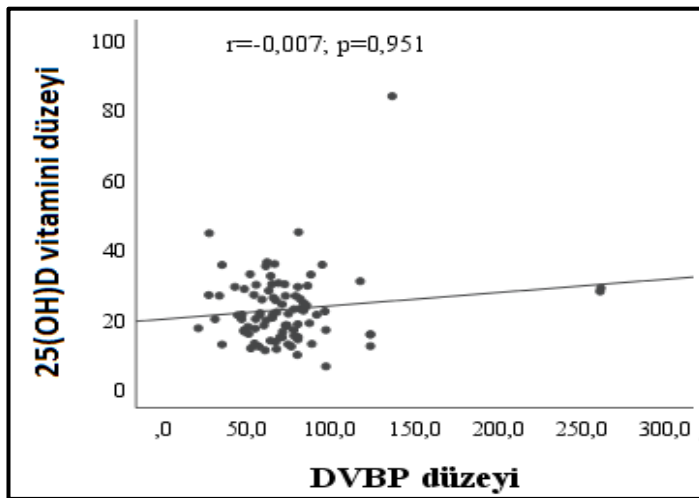
Şekil 5.1. Kontrol ve hasta grubunda bioaktif D vitamin düzeyi ile 25(OH)D vitamini düzeyi arasındaki ilişki

Şekil 5.2’de kontrol grubundaki hastaların DVBP düzeyleri ile 25(OH)D vitamini düzeyleri arasındaki korelasyon gösterilmiştir. Buna göre, kontrol grubundaki hastaların DVBP düzeyleri ile 25(OH)D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır ($p=0,580$).



Şekil 5.2. Kontrol grubunda DVBP düzeyi ile 25(OH)D vitamini düzeyi arasındaki ilişki.

Şekil 5.3’de hasta grubundaki hastaların DVBP düzeyleri ile D vitamini düzeyleri arasındaki korelasyon gösterilmiştir. Hasta grubundaki hastaların DVBP düzeyleri ile D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır ($p=0,951$).



Şekil 5.3. Hasta grubunda DVBP düzeyi ile 25(OH)D vitamini düzeyi arasındaki ilişki.

Tablo 5.5’de hasta ve kontrol grubunun genotip bulguları karşılaştırılmıştır. DVBP genotip ve SNP polimorfizm türlerine ait bulgulara bakıldığında, kontrol grubunda bireylerin %30’unda GC1F/S (TG:CC), %25’inde GC1S/S (GG:CC), %10’unda GC1F/2 (TT:CA), %27,5’inde GC1S/2 (TG:CA) ve %7,5’inde GC2/2 (TT:AA) polimorfizmi görülmüştür. Hasta grubunda bireylerin %20,2’sinde GC1F/S (TG:CC), %30,3’ünde GC1S/S (GG:CC), %11,2’sinde GC1F/2 (TT:CA), %29,2’sinde GC1S/2 (TG:CA) ve %9’unda GC2/2 (TT:AA) polimorfizmi görülmüştür. Kontrol ve hasta grubunun DVBP fenotip polimorfizm türlerinin dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,818$). Tanımlanmış olan altı farklı DVBP polimorfizminin hasta ve kontrol grubu arasındaki dağılımının benzer olması nedeniyle aradaki farklılık sebebi DVBP polimorfizmiyle açıklanamamıştır. Farklılığın nedenini bulmak için allel düzeyindeki etkileri ve dağılımıda ayrıca değerlendirilmiştir.

D vitamini bağlayıcı proteinlerden rs4588 SNP için elde edilen bulgulara göre kontrol grubundaki bireylerin %55’inde CC, %37,5’inde CA ve %7,5’inde AA olduğu belirlenirken, hasta grubunda sırasıyla yüzdeler %51,7, %39,3 ve %9 olarak saptanmıştır. Kontrol ve hasta grubuna göre hastaların rs4588 SNP polimorfim dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p=0,926$). D vitamini bağlayıcı proteinlerden rs7041SNP için elde edilen bulgulara göre kontrol grubundaki bireylerin %25’inde GG, %55’inde TG ve %20’inde TT olduğu görülürken, hasta grubunda sırasıyla yüzdeler %30,3, %50,6 ve %19,1 olarak belirlenmiştir. Kontrol ve hasta grubuna göre hastaların rs7041 polimorfizm dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p=0,823$). Tek nükleotit polimorfizm dağılımıda ayrı ayrı değerlendirilmiş ve dağılım yüzdesi olarak benzer sonuçlar elde edilmiştir. Yani bioaktif D vitamini, serbest D vitamini ve kalsiyum değerlerinin kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek olması DVBP düzeyi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir fakat genetik polimorfizmle ilişkisi tam olarak gösterilmemiştir. Fakat DVBP polimorfizmlerinin D vitamini ve metabolitleri ile ilişkisini daha net değerlendirebilmek için gruplar kendi içerisinde değerlendirilmiştir.

Tablo 5.5. Hasta ve kontrol grubunun genetik özelliklerin karşılaştırılması

	Kontrol (n:40)	Hasta (n:89)	P
DVBP GC genotip polimorfizmleri			
GC1F/S (TG:CC)	12 (30)	18 (20,2)	0,818
GC1S/S (GG:CC)	10 (25)	27 (30,3)	
GC1F/2 (TT:CA)	4 (10)	10 (11,2)	
GC1S/2 (TG:CA)	11 (27,5)	26 (29,2)	
GC2/2 (TT:AA)	3 (7,5)	8 (9)	
DVBP (SNP) rs4588 polimorfizmleri			
CC (homozigot major)	22 (55)	46 (51,7)	0,926
CA (heterozigot)	15 (37,5)	35 (39,3)	
AA (Homozigot minör)	3 (7,5)	8 (9)	
DVBP (SNP) rs7041 polimorfizmleri			
GG (homozigot major)	10 (25)	27 (30,3)	0,823
TG (heterozigot)	22 (55)	45 (50,6)	
TT (homozigot minor)	8 (20)	17 (19,1)	

Bulgular n (%) değerler ile sunulmuştur. Pearson ki-kare test.

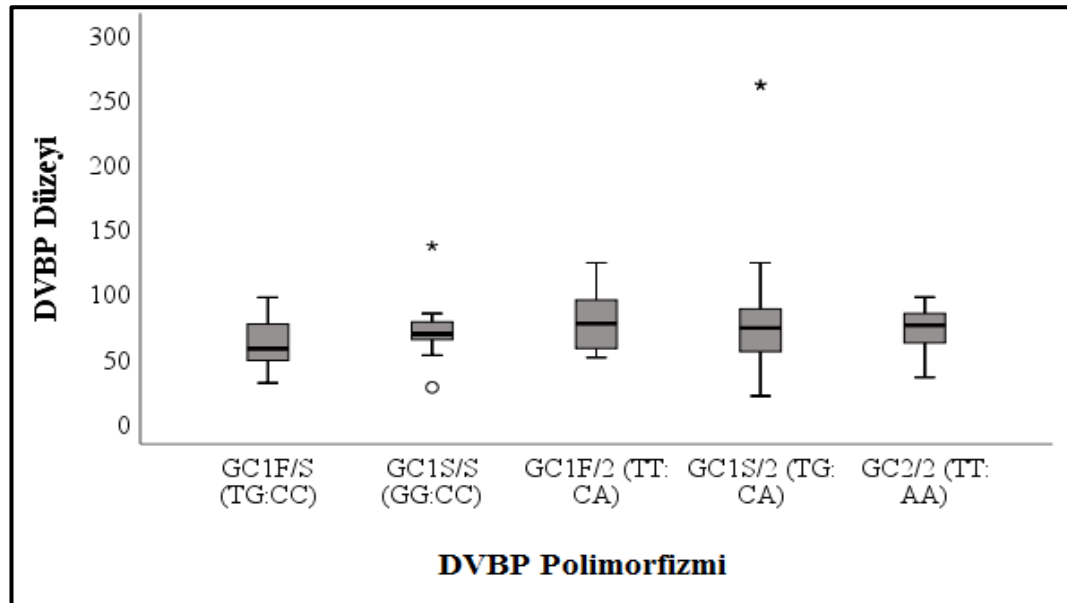
*GC1F/F kontrol grubunda sadece bir çocukta saptanmış olup, hasta grubunda saptanmadığı için değerlendirmeye dahil edilmemiştir.

DVBP polimorfizmlerinin D vitamini ve metabolitleri ile ilişkisini daha net değerlendirebilmek için öncelikle hasta grubu kendi içerisinde değerlendirilmiştir. Tablo 5.6’da hasta grubundaki hastaların DVBP fenotip polimorfizm türlerine göre klinik düzeyleri karşılaştırılmıştır. Buna göre, DVBP fenotip polimorfizmine göre hasta grubunun DVBP düzeyi (Şekil 5.4), 25(OH)D vitamini düzeyi, DVBP bağlı, serbest D vitamini düzeyi, bioaktif D vitamini düzeyi (Şekil 5.5) ve serbest/total D vitamini oranı kıyaslanmıştır. Özellikle bioaktif D vitamini düzeyi GC2/2 genotipinde ortalama olarak en düşük [11,23 (nmol/L)], GC1S/2 genotipinde ortalama olarak en yüksek [18,76 (nmol/L)] saptanmıştır ve total D vitamini düzeyi de GC2/2’de en düşük, GC1S/2 genotipinde en yüksek olduğu saptanmıştır. Fakat DVBP düzeyleri ortalama olarak en düşük GC1F/S [57,15 (ng/ml)] genotipinde, en yüksek GC1F/2 [76,4 (ng/ml)] genotipinde saptanmıştır. Bu veriler ile bioaktif D vitamininin gruplar kendi içerisinde değerlendirildiğinde DVBP düzeyi ile korelasyon göstermediği saptanmış olup, bu farklığın DVBP

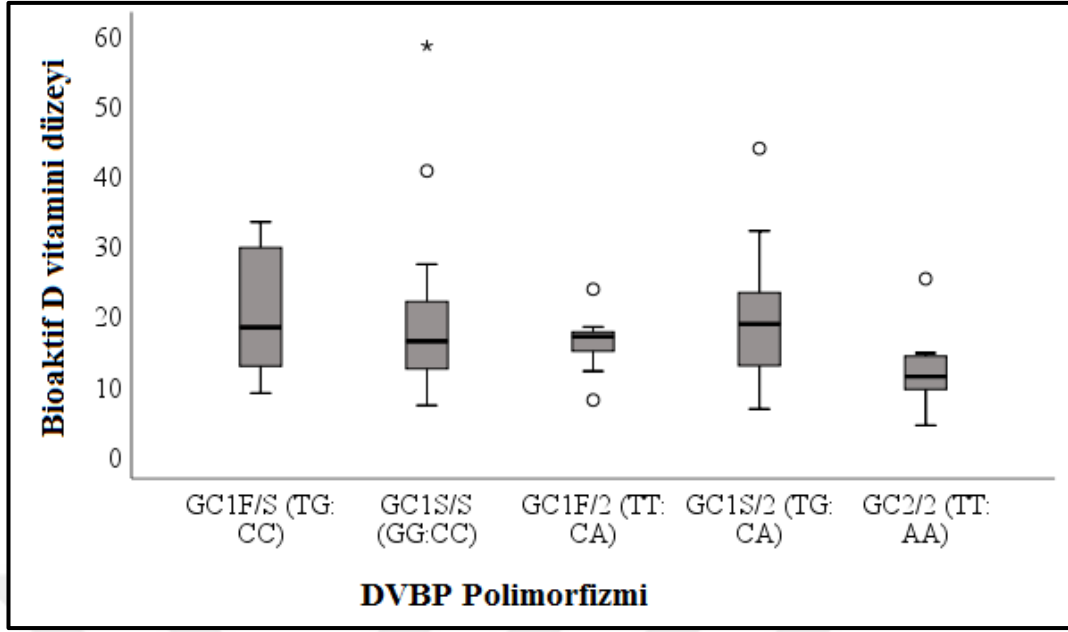
polimorfizmlerinin D vitaminine olan afinite farklılığından kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür. Ancak tüm DVBP genetik polimorfizmleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$).

Tablo 5.6. Hasta grubunda D vitamini bağlayıcı proteine (polimorfizm) göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	GC1F/S (TG:CC) (n:18)	GC1S/S (GG:CC) (n:27)	GC1F/2 (TT:CA) (n:10)	GC1S/2 (TG:CA) (n:26)	GC2/2 (TT:AA) (n:8)	p
DVBP düzeyi (ng/ml)	57,15 (30,6-96,8)	68,5 (27,1-136,5)	76,4 (50,2-123,4)	73,1 (20,5-261,2)	75,1 (34,8-96,9)	0,235
25(OH)D vit düzeyi (ng/ml)	21,37 (12,01-44,75)	21,87 (9,61-83,64)	21,17 (14,69-35,41)	23,79 (11,26-35,66)	13,41 (6,35-27,98)	0,085
DVBP bağlı D vit düzeyi	740 (382,5-1210)	856,25 (338,8-1706,3)	955 (627,5-1542,5)	913,75 (256,25-3265)	938,75 (435-1211,25)	0,515
Serbest D vit (pmol/L)	44,5 (22,28-80,01)	41,34 (16,99-156)	41,57 (19,97-54,8)	46,86 (15,45-102,58)	27,74 (9,59-57,17)	0,151
Bioaktif D vit (nmol/L)	18,25 (8,86-33,32)	16,29 (7,09-58,49)	16,94 (7,87-23,71)	18,76 (6,58-43,83)	11,23 (4,26-25,2)	0,149
Serbest / total D vit oranı	0,09 (0,06-0,13)	0,08 (0,05-0,14)	0,07 (0,05-0,1)	0,08 (0,03-0,28)	0,07 (0,06-0,12)	0,549



Şekil 5.4. Hasta grubunda D vitamini bağlayıcı proteine genotiplerime göre DVBP düzeyleri



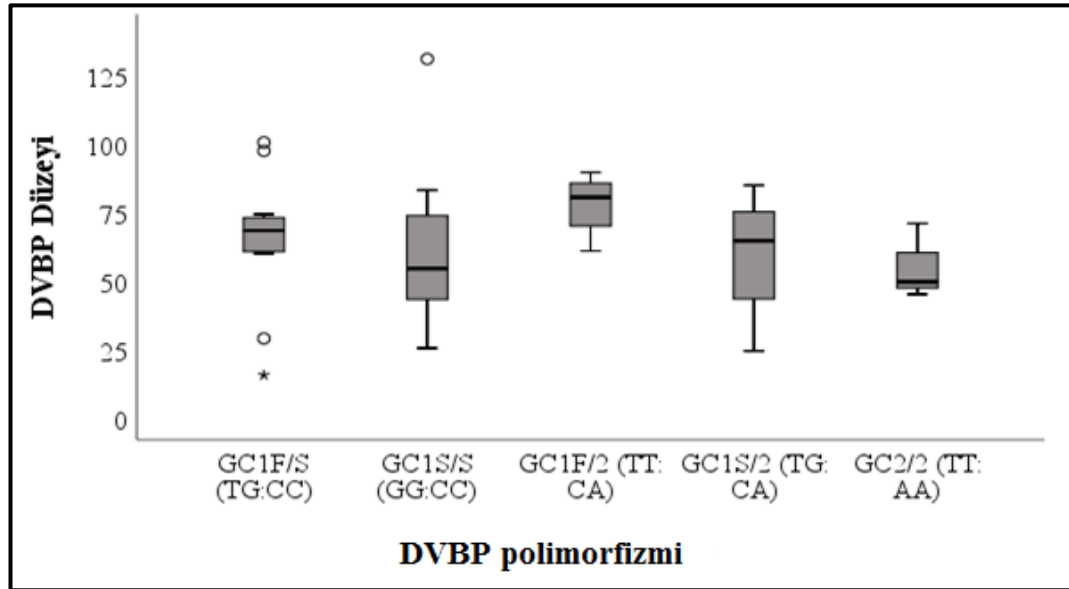
Şekil 5.5. Hasta grubunda D vitamini bağlayıcı proteine genotiplerine göre bioaktif D vitamini düzeyleri

Tablo 5.7’de kontrol grubundaki hastaların DVBP polimorfizmi türlerine göre klinik düzeyleri karşılaştırılmıştır. Yapılan analizde DVBP polimorfizmine göre DVBP düzeyinin değiştiği ve bioaktif D vitamini düzeyini değiştirdiği gözlenmiştir. Hasta grubundan farklı olarak bioaktif D vitamini düzeyi GC2/2 fenotipinde ortalama olarak en yüksek [24,13 (nmol/L)], GC1F/2 genotipinde ortalama olarak en düşük [14,55 (nmol/L)] olarak saptanmıştır. Ayrıca DVBP düzeyi en düşük olarak GC2/2 genotipinde [49,9 (ng/ml)], en yüksek GC1F/2 genotipinde [80,85 (ng/ml)] olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda hasta grubundan farklı olarak DVBP düzeyi arttıkça bioaktif D vitamini düzeyinin azaldığı görülmüştür. Bu sonuç DVBP düzeyinin ve DVBP polimorfizmlerine göre afinite farkının bioaktif D vitamini düzeyini etkileyebileceğini düşündürmektedir. Fakat yapılan analiz sonucunda DVBP polimorfizmine göre kontrol grubunun DVBP düzeyi (Şekil 5.6), 25(OH)D vitamini düzeyi, DVBP bağlı, serbest D vitamini düzeyi, bioaktif D vitamini düzeyi (Şekil 5.7) ve sebest/total D vitamini oranının istatistiksel açıdan farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$).

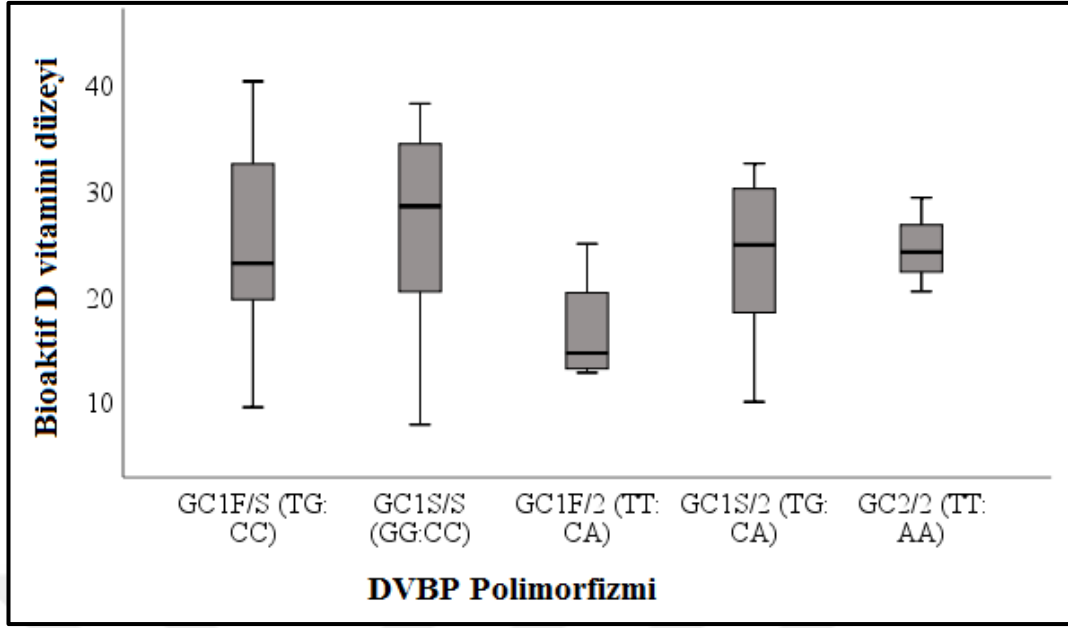
Tablo 5.7. Kontrol grubunda D vitamini bağlayıcı proteine (genotipine) göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	GC1F/S (TG:CC) (n:12)	GC1S/S (GG:CC) (n:10)	GC1F/2 (TT:CA) (n:4)	GC1S/2 (TG:CA) (n:11)	GC2/2 (TT:AA) (n:3)	p
DVBP düzeyi (ng/ml)	68,65 (15,8-100,9)	54,75 (25,7-131,4)	80,85 (61,2-89,9)	64,9 (24,6-85,2)	49,9 (45,4-71,3)	0,406
25OHD vit düzeyi (ng/ml)	26,48 (13,12-41,59)	26,64 (15,11-44,54)	20,74 (17,79-30,07)	21,7 (13,42-37,9)	25,59 (23,89-30,28)	0,545
DVBP bağlı D	858,13 (197,5-1261,3)	684,38 (321,3-1642,5)	1010,63 (765-1123,75)	811,25 (307,5-1065)	623,75 (567,5-891,25)	0,406
Serbest D vitamini (pmol/L)	55,86 (26,43-100,94)	71,93 (18,28-89,01)	35,11 (31-65,8)	62,42 (22,2-83,72)	62,84 (48,96-74,53)	0,493
Bioaktif D vitamini (nmol/L)	23,07 (9,41-40,31)	28,47 (7,76-38,2)	14,55 (12,69-24,91)	24,81 (9,93-32,52)	24,13 (20,39-29,29)	0,464
Serbest/total D vitamini oranı	0,08 (0,06-0,16)	0,09 (0,05-0,14)	0,07 (0,07-0,09)	0,08 (0,07-0,14)	0,1 (0,08-0,11)	0,426

Bulgular medyan (min-maks) değerler ile sunulmuştur. Kruskal-Wallis test.



Şekil 5.6. Kontrol grubunda D vitamini bağlayıcı proteine genotiplerine göre DVBP düzeyleri.



Şekil 5.7. Kontrol grubunda D vitamini bağlayıcı protein genotiplerine göre bioaktif D vitamini düzeyleri.

Tablo 5.8’de kontrol grubundaki çocukların rs4588 tek nükleotit polimorfizm bulgularına göre klinik düzeyleri karşılaştırılmıştır. Yapılan analiz sonucunda rs4588 tek nükleotit polimorfizm bulgularına göre kontrol grubunun DVBP düzeyi (Şekil 5.9), 25(OH)D vitamini düzeyi, DVBP bağlı, serbest D vitamini düzeyi, bioaktif D vitamini düzeyi ve serbest/total D vitamini oranının istatistiksel açıdan farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$). Fakat kendi içinde karşılaştırıldığında DVBP düzeyi en düşük AA allelinde olmasına rağmen, bioaktif D vitamini düzeyi en yüksek CC allelinde saptanmıştır.

Tablo 5.8. Kontrol grubunda rs4588 bulgularına göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	CC (Homozigot major) (n:22)	CA (Heterozigot) (n:15)	AA (Homozigot minör) (n:3)	p
DVBP düzeyi (ng/ml)	63,05 (15,8-131,4)	66,4 (24,6-89,9)	49,9 (45,4-71,3)	0,729
25OHD vit düzeyi (ng/ml)	26,64 (13,12-44,54)	21,7 (13,42-37,9)	25,59 (23,89-30,28)	0,263
DVBP bağlı D vit	788,13 (197,5-1642,5)	830 (307,5-1123,75)	623,75 (567,5-891,25)	0,729
Serbest D vit düzeyi (pmol/L)	60,75 (18,28-100,94)	57,73 (22,2-83,72)	62,84 (48,96-74,53)	0,445
Bioaktif D vit düzeyi (nmol/L)	25,41 (7,76-40,31)	23,16 (9,93-32,52)	24,13 (20,39-29,29)	0,490
Serbest/total D vit oranı	0,08 (0,05-0,16)	0,08 (0,07-0,14)	0,1 (0,08-0,11)	0,755

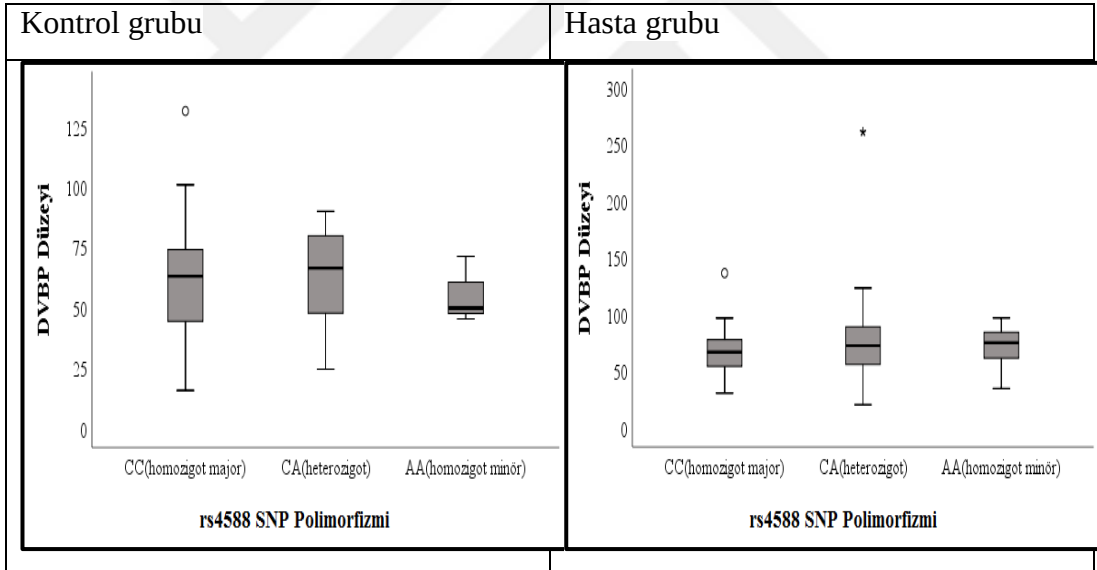
Bulgular medyan (min-maks) değerler ile sunulmuştur. Kruskal-Wallis test.

Tablo 5.9’da hasta grubundaki hastaların rs4588 tek nükleotit polimorfizm bulgularına göre klinik düzeyleri karşılaştırılmıştır. Buna göre, rs4588 tek nükleotit polimorfizm bulgularına göre hasta grubunun DVBP düzeyi (Şekil 5.10), DVBP bağlı, serbest D vitamini düzeyi, bioaktif D vitamini düzeyi ve serbest/total D vitamini oranının istatistiksel açıdan farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$). Hasta grubunda DVBP düzeyi en yüksek AA allelinde ve bioaktif D vitamini de en düşük AA allelinde saptanmıştır. Ayrıca AA genotipine sahip hastalarda D vitamini düzeyinin CC ve CA genotipine göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu tespit edilmiştir ($p=0,017$).

Tablo 5.9. Hasta grubunda rs4588 tek nükleotit polimorfizm bulguların göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	CC (Homozigot major) (n:46)	CA (Heterozigot) (n:35)	AA (Homozigot minör) (n:8)	p
DVBP düzeyi (ng/ml)	66,8 (30,6-136,5)	72,6 (20,5-261,2)	75,1 (34,8-96,9)	0,396
25OH D vit düzeyi (ng/ml)	21,48 (9,61-83,6) ^a	22,08 (11,26-44,47) ^a	13,41 (6,35-27,98) ^b	0,017
DVBP bağlı D vit (pmol/L)	839,4 (382,5-1706,3)	907,5 (256,3-3265)	938,75 (435-1211,3)	0,578
Serbest D vit (pmol/L)	41,87 (16,99-98,8)	42,53 (15,45-156)	27,74 (9,59-57,17)	0,055
Bioaktif D vit (nmol/L)	16,58 (7,09-40,61)	17,33 (6,58-58,49)	11,23 (4,26-25,2)	0,056
Serbest/total D vit oran	0,08 (0,05-0,13)	0,08 (0,03-0,28)	0,07 (0,06-0,12)	0,632

Bulgular medyan (min-maks) değerler ile sunulmuştur. Kruskal-Wallis test. Gruplar arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklar farklı küçük harflerle gösterilmiştir.



Şekil 5.8. Kontrol ve hasta grubunun rs4588 alleline göre DVBP düzeylerinin karşılaştırılması

Özetlersek hasta grubunda yapılan rs4588 alleli ve D vitamini metabolitleri karşılaştırmasında DVBP düzeyi arttıkça bioaktif D vitamini düzeyinin düştüğü gösterilmiştir. Total D vitamini ve DVBP düzeyi arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.

Tablo 5.10’da kontrol grubundaki hastaların rs7041 polimorfizm bulgularına göre klinik düzeyleri karşılaştırılmıştır. Buna göre, rs7041 polimorfizm bulgularına göre kontrol grubunun DVBP düzeyi (Şekil 5.9), 25(OH)D vitamini düzeyi, DVBP bağlı, serbest D vitamini düzeyi, bioaktif D vitamini düzeyi ve serbest/total D vitamini oranının istatistiksel açıdan farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$). GG allelinde DVBP düzeyi ortalaması en düşük, bioaktif D vitamini düzeyi ortalaması en yüksek saptanmıştır. Ayrıca GG allelinde total D vitamini de en yüksek ortalama sahtir.

Tablo 5.10. Kontrol grubunda rs7041 bulgularına göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	GG (Homozigot major) (n:10)	TG (Heterozigot) (n:22)	TT (Homozigot minör) (n:8)	p
DVBP düzeyi (ng/ml)	54,75 (25,7-131,4)	67,2 (15,8-100,9)	66,5 (45,4-89,9)	0,587
25OH D vit düzeyi (ng/ml)	26,64 (15,11-44,54)	24,84 (13,12-41,59)	24,74 (17,79-34,32)	0,875
DVBP bağlı D vit düzeyi	684,38 (321,25-1642,5)	840 (197,5-1261,25)	831,3 (567,5-1123,8)	0,587
Serbest D vit düzeyi (pmol/L)	71,93 (18,28-89,01)	57,82 (22,2-100,94)	55,9 (31-74,53)	0,533
Bioaktif D vit düzeyi (nmol/L)	28,47 (7,76-38,2)	23,4 (9,41-40,31)	22,26 (12,69-29,47)	0,491
Serbest/Total D vit oranı	0,09 (0,05-0,14)	0,08 (0,06-0,16)	0,08 (0,07-0,11)	0,685

Bulgular medyan (min-maks) değerler ile sunulmuştur. Kruskal-Wallis test.

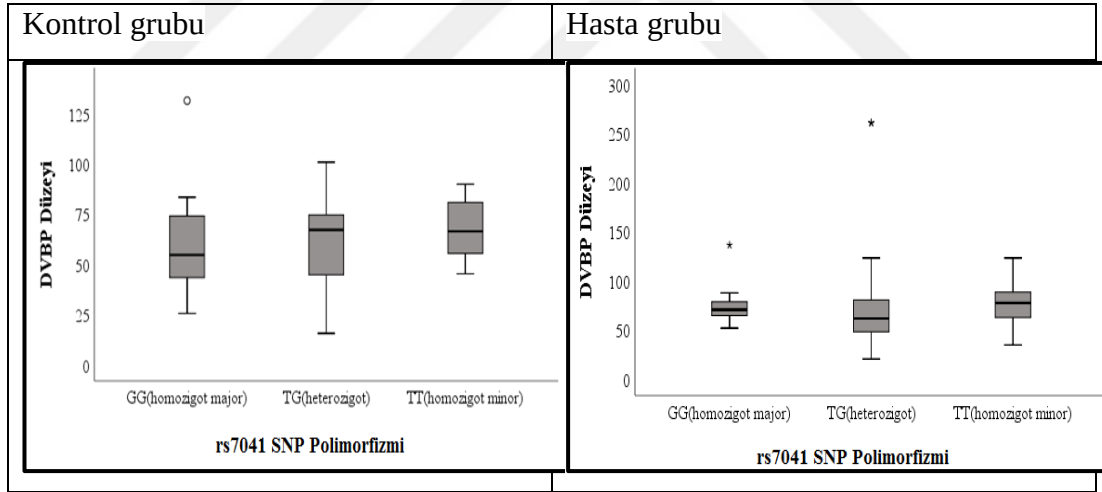
Tablo 5.11’de hasta grubundaki hastaların rs7041 tek nükleotit polimorfizm bulgularına göre klinik düzeyleri karşılaştırılmıştır. Buna göre, rs7041 tek nükleotit polimorfizm bulgularına göre hasta grubunun DVBP düzeyi (Şekil 5.12), 25(OH)D vitamini düzeyi, DVBP bağlı, serbest D vitamini düzeyi, bioaktif D vitamini düzeyi ve serbest/total D vitamini oranının istatistiksel açıdan farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$). Hasta grubunda TG allelinde DVBP düzeyi ortalaması en düşük, biyoaktif D vitamini ortalaması en yüksek olarak saptanmıştır. Yine GG allelinde total D vitamini de en yüksek ortalama sahtir. Bu iki gruptaki sonuçlar ortak olarak değerlendirildiğinde DVBP düzeyinin bioaktif D vitamini düzeyi ile negatif kolerasyon gösterdiği görülmüştür. Yani ortak sonuç SNP polimorfizmlerine göre D vitamini metabolitleri arasında anlamlı

ilişki gösterilememiştir. Fakat örneklem sayısının artırılması durumunda daha anlamlı sonuçların elde edilmesinin olası olduğu düşünülmektedir.

Tablo 5.11. Hasta grubunda rs7041 bulgularına göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	GG (Homozigot major) (n:27)	TG (Heterozigot) (n:45)	TT (Homozigot minör) (n:17)	p
DVBP düzeyi (ng/ml)	70,6 (51,9-136,5)	61,7 (20,5-261,2)	77,6 (34,8-123,4)	0,122
25OH D vit düzeyi (ng/ml)	21,87 (9,61-83,64)	21,55 (11,3-44,75)	16,76 (6,35-35,41)	0,165
DVBP bağlı D vit düzeyi (pmol/L)	882,5 (648,8-1706,3)	797,5 (256,3-3265)	970 (435-1542,5)	0,194
Serbest D vit düzeyi (pmol/L)	41,34 (16,99-98,8)	45,38 (15,45-156)	38,29 (9,59-57,17)	0,091
Bioaktif D vit düzeyi (nmol/L)	16,29 (7,09-40,61)	18,74 (6,58-58,49)	14,58 (4,26-25,2)	0,089
Serbest/total D vit oranı	0,08 (0,05-0,1)	0,08 (0,03-0,28)	0,07 (0,05-0,12)	0,111

Bulgular medyan (min-maks) değerler ile sunulmuştur. Kruskal-Wallis test.



Şekil 5.9. Kontrol ve hasta grubunun rs7041 alleleline göre DVBP düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 5.12’de kontrol grubundaki hastaların cinsiyetine göre klinik düzeylerinin karşılaştırılmasına ait analiz sonuçları verilmiştir. Buna göre, cinsiyete göre hastaların DVBP düzeyi, D vitamini düzeyi, DVBP bağlı, serbest D vitamini düzeyi, bioaktif D vitamini düzeyi ve serbest/total D vitamini oranın istatistiksel açıdan farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$). Fakat

istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kontrol grubunda erkek hastaların DVBP düzeyi ortalaması kızlara göre daha düşük olup, bioaktif D düzeyi ortalaması kızlardan daha yüksek saptanmıştır. Fakat D vitamini düzeyi ortalaması her iki grupta da ortalamanın üzerinde olup, kızlarda daha yüksek saptanmıştır.

Tablo 5.12. Kontrol grubunda cinsiyete göre hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Erkek (n:20)	Kız (n:20)	P
DVBP düzeyi (ng/ml)	57,55±26,74 (15,8-131,4)	67,76±19,55 (29,2-100,9)	0,180
25OH D vitamini düzeyi (ng/ml)	25,81±7,14 (13,12-39,48)	26,33±7,96 (13,42-44,54)	0,831
DVBP bağlı D vitamini düzeyi (pmol/L)	719,41±334,3 (197,5-1642,5)	846,94±244,38 (365-1261,25)	0,180
Serbest D vitamini düzeyi (pmol/L)	61,97±21,4 (18,28-89,01)	54,56±19,38 (22,2-100,94)	0,264
Bioaktif D vitamini düzeyi (nmol/L)	25,43±9,06 (7,76-39,25)	22,5±8,23 (9,93-40,31)	0,298
Serbest/total D vitamini oranı	0,1±0,03 (0,05-0,16)	0,08±0,02 (0,06-0,13)	0,089

Bulgular medyan (min-maks) değerler ile sunulmuştur. Student's t test.

Tablo 5.13'de hasta grubundaki hastaların cinsiyetine göre klinik düzeylerinin karşılaştırılmasına ait analiz sonuçları verilmiştir. Buna göre, cinsiyete göre hastaların DVBP düzeyi, 25(OH)D vitamini düzeyi, DVBP bağlı, serbest D vitamini düzeyi, bioaktif D vitamini düzeyi ve serbest/total D vitamini oranının istatistiksel açıdan farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$). Fakat istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hasta grubunda erkek hastaların DVBP düzeyi ortalaması kızlara göre daha yüksek olup, bioaktif D düzeyi ortalaması kızlardan daha yüksek saptanmıştır. Yine D vitamini düzeyi ortalaması her iki grupta da ortalamanın üzerinde olup, kontrol grubundan farklı olarak erkeklerde daha yüksek ortalamaya sahip olduğu saptanmıştır.

Tablo 5.13. Hasta grubunda cinsiyete göre hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Erkek (n:39)	Kız (n:50)	P
DVBP düzeyi (ng/ml)	69,3 (20,5-261,2)	67,65 (33,2-260,8)	0,872
25OH D vitamini düzeyi (ng/ml)	22,26 (6,35-44,75)	20,61 (9,61-83,64)	0,054
DVBP bağlı D vitamini düzeyi (pmol/L)	866,25 (256,25-3265)	869,38 (415-3260)	0,984
Serbest D vitamini düzeyi (pmol/L)	43,3 (9,59-156)	40,23 (15,45-98,8)	0,118
Bioaktif D vitamini düzeyi (nmol/L)	17,24 (4,26-58,49)	16,18 (6,58-40,61)	0,107
Serbest/total D vitamini oranı	0,08 (0,03-0,15)	0,08 (0,05-0,28)	0,888

Bulgular medyan (min-maks) değerler ile sunulmuştur. Mann-Whitney U test

Hasta ve kontrol grubunda hem D vitamini metabolitlerinin hem de DVBP polimorfizlerinin daha ayrıntılı değerlendirilebilmesi amacıyla 25(OH)D vitamini düzeyine göre üç gruba ayrılmıştır. Tablo 5.14’de kontrol ve hasta grubundaki bireylerin 25(OH)D vitamini düzeyine göre bioaktif D vitamini düzeylerinin karşılaştırılmasına ait bulgular sunulmuştur. Buna göre, kontrol grubunda 25(OH)D vitamini düzeyi >20 olan hastaların bioaktif D vitamini düzeylerinin diğer iki gruba göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,001$). Hasta grubunda 25(OH)D vitamini düzeyi >20 olan hastaların diğer iki gruba göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görülürken, 15,01-20 arasında 25(OH)D vitamini düzeyi olan hastaların bioaktif D vitamini düzeylerinin 5-10 arasındaki hastalara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$).

Tablo 5.14. Kontrol ve hasta grubunda 25(OH)D vitamini düzeyine göre bioaktif D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması

	D vitamini düzeyi (ng/ml)	n	Bio D vitamini Medyan (min-maks)	p
Kontrol	5-15	2	9,67 (9,41-9,93) ^a	<0,001
	15,01-20	5	12,69 (7,76-14,77) ^a	
	>20	33	26,83 (14-40,31) ^b	
Hasta	5-15	18	10,31 (4,26-14,58) ^a	<0,001
	15,01-20	22	14,53 (7,87-26,19) ^b	
	>20	49	20,76 (6,85-58,49) ^c	

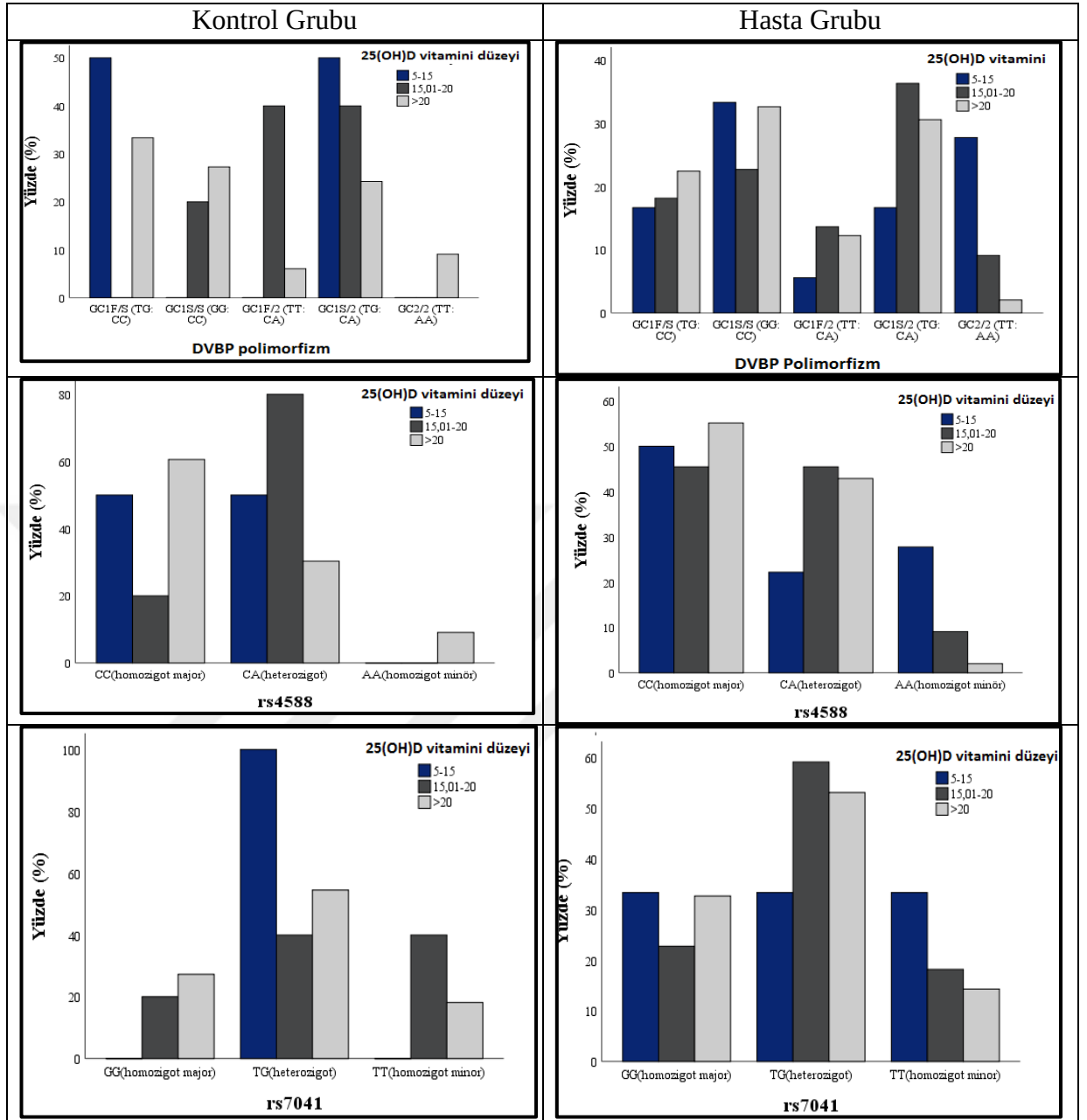
Kruskal-Wallis test. Bir sütundaki farklı küçük harfler, gruplar arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farkı gösterir.

Şekil 5.10'da kontrol grubunda hastaların 25(OH)D vitamini düzeylerine göre DVBP polimorfizm dağılımları gösterilmiştir. 25(OH)D vitamini düzeyi 5-15 arasında olan 2 kişinin 1'inde GC1F/S (TG:CC) ve 1'inde GC1S/2 (TG:CA) polimorfizmi görülmüştür. 25(OH)D vitamini düzeyi 15,01-20 arasında olan bireylerin %20'sinde GC1S/S (GG:CC), %40'ında GC1F/2 (TT:CA) ve %40'ında GC1S/2 (TG:CA) polimorfizmi gözlenmiştir. 25(OH)D vitamini düzeyi >20 olan bireylerin %33,3'ünde GC1F/S (TG:CC), %27,3'ünde GC1S/S (GG:CC), %6,1'inde GC1F/2 (TT:CA), %24,2'sinde GC1S/2 (TG:CA) ve %9,1'inde GC2/2 (TT:AA) polimorfizmi tespit edilmiştir. Yapılan analizde D vitamini düzeyine göre polimorfizm dağılımı homojen olmasa da DVBP polimorfizminin D vitamini düzeyi ile istatistiksel anlamlı bir ilişkisi gösterilememiştir. Hasta grubunda hastaların 25(OH)D vitamini düzeylerine göre DVBP polimorfizm dağılımları gösterilmiştir. 25(OH)D vitamini düzeyi 5-15 arasında olan bireylerin %16,7'sinde GC1F/S (TG:CC), %33,3'ünde GC1S/S (GG:CC), %5,6'sında GC1F/2 (TT:CA), %16,7'sinde GC1S/2 (TG:CA) ve %27,8'inde GC2/2 (TT:AA) polimorfizmi görülmüştür. 25(OH)D vitamini düzeyi 15,01-20 arasında olan bireylerin %18,2'sinde GC1F/S (TG:CC), %22,7'sinde GC1S/S (GG:CC), %13,6'sında GC1F/2 (TT:CA), %26,4'ünde GC1S/2 (TG:CA) ve %9,1'inde GC2/2 (TT:AA) polimorfizmi gözlenmiştir. 25(OH)D vitamini düzeyi >20 olan bireylerin %22,4'ünde GC1F/S (TG:CC), %32,7'sinde GC1S/S (GG:CC), %12,2'sinde GC1F/2 (TT:CA), %30,6'sında GC1S/2 (TG:CA) ve %2'sinde GC2/2 (TT:AA) polimorfizmi tespit edilmiştir. Yapılan analizde D vitamini düzeyine göre polimorfizm dağılımı kontrol grubuna göre daha homojen olsa da DVBP polimorfizminin D vitamini düzeyi ile istatistiksel anlamlı bir ilişkisi gösterilememiştir. Hem kontrol hem de hasta grubu değerlendirildiğinde DVBP polimorfizm dağılımının D vitamini düzeyini etkilediği fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur.

Şekil 5.10'da Yine kontrol grubunda hastaların 25(OH)D vitamini düzeylerine göre rs4588 polimorfizm dağılımları gösterilmiştir. 25(OH)D vitamini düzeyi 5-15 arasında olan bireylerin %50'sinde CC ve %50'sinde CA polimorfizmi görülmüştür. 25(OH)D vitamini düzeyi 15,01-20 arasında olan

bireylerin %20'sinde CC ve %80'inde CA polimorfizmi gözlenmiştir. 25(OH)D vitamini düzeyi >20 olan bireylerin %60,6'sında CC, %30,3'ünde CA ve %9,1'inde AA polimorfizmi tespit edilmiştir. Hasta grubunda hastaların 25(OH)D vitamini düzeylerine göre rs4588 polimorfizm dağılımları gösterilmiştir. 25(OH)D vitamini düzeyi 5-15 arasında olan bireylerin %50'sinde CC, %22,2'sinde CA ve %27,8'inde AA polimorfizmi görülmüştür. 25(OH)D vitamini düzeyi 15,01-20 arasında olan bireylerin %45,5'inde CC, %45,5'inde CA ve %9'unda AA polimorfizmi gözlenmiştir. 25(OH)D vitamini düzeyi >20 olan bireylerin %55,1'inde CC, %42,9'unda CA ve %2'sinde AA polimorfizmi tespit edilmiştir.

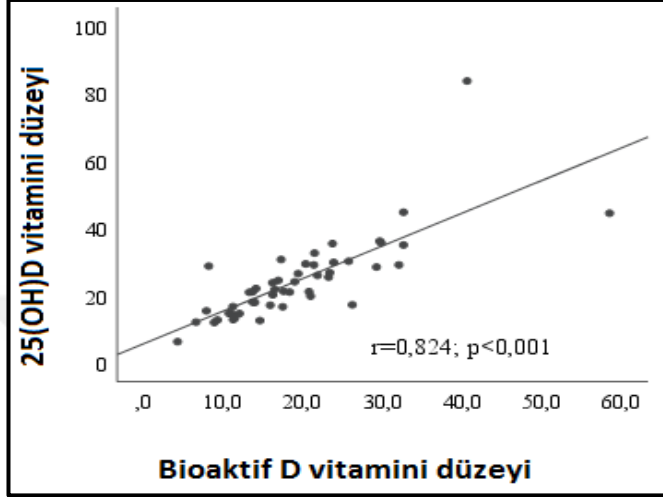
Şekil 5.10'da kontrol grubunda hastaların 25(OH)D vitamini düzeylerine göre rs7041 polimorfizm dağılımları gösterilmiştir. 25(OH)D vitamini düzeyi 5-15 arasında olan bireylerin 2'sinde TG polimorfizmi görülmüştür. 25(OH)D vitamini düzeyi 15,01-20 arasında olan bireylerin %20'sinde GG, %40'ında TG ve %40'ında TT polimorfizmi gözlenmiştir. 25(OH)D vitamini düzeyi >20 olan bireylerin %27,3'ünde GG, %54,5'inde TG ve %18,2'sinde TT polimorfizmi tespit edilmiştir. Hasta grubunda hastaların 25(OH)D vitamini düzeylerine göre rs7041 polimorfizm dağılımları gösterilmiştir. 25(OH)D vitamini düzeyi 5-15 arasında olan bireylerin %33,3'ünde GG, %33,3'ünde TG ve %33,3'ünde TT polimorfizmi görülmüştür. 25(OH)D vitamini düzeyi 15,01-20 arasında olan bireylerin %22,7'sinde GG, %59,1'inde TG ve %18,2'sinde TT polimorfizmi gözlenmiştir. 25(OH)D vitamini düzeyi >20 olan bireylerin %32,7'sinde GG, %53,1'inde TG ve %14,3'ünde TT polimorfizmi tespit edilmiştir. Ayrıca veriler rs7041 ve rs4588 polimorfizmlerine göre karşılaştırılmış olup, bu allelerin D vitamini düzeyi ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.



Şekil 5.10. Kontrol ve hasta grubunun D vitamini düzeyine göre DVBP polimorfizmlerinin ve allel özelliklerinin karşılaştırılması

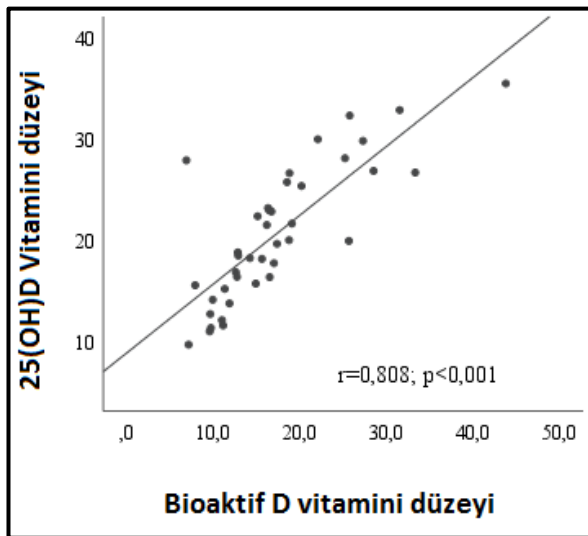
Hastalık aktivitesi değerlendirmek için kullanılan JADAS 10 ölçütlerine göre bioaktif D vitamini, serbest D vitamini, 25(OH)D vitamini ve DVBP düzeyi kıyaslanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Şekil 5.11’de JADAS değerine göre hastalık olarak aktif olmayan hastalarda 25(OH)D vitamini düzeyi ile bioaktif D vitamini düzeyi arasındaki korelasyon sunulmuştur.

Aktif JADAS olmayan hastalarda D vitamini düzeyi ile bioaktif D vitamini düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı güçlü pozitif bir korelasyon bulunmuştur ($r=0,824$; $p<0,001$). Ayrıca D vitamini ile hastalık aktivasyonu arasında negatif korelasyon bulunmuştur.



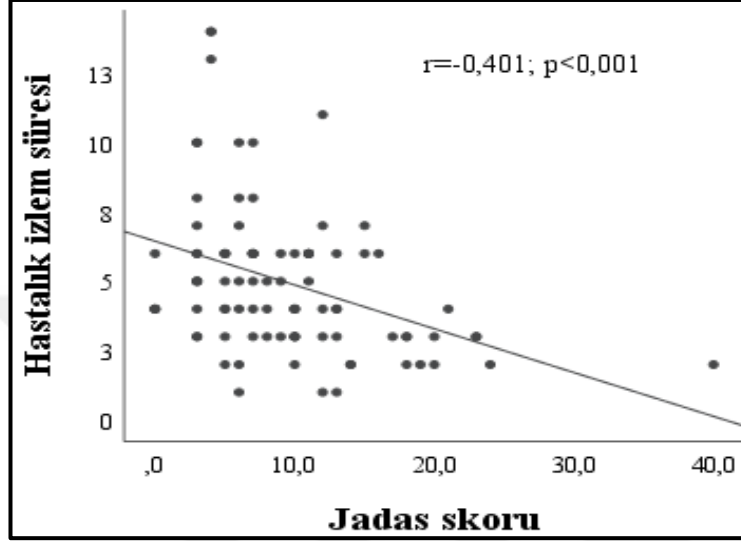
Şekil 5.11. Hastalık olarak aktif JADAS olmayan hastalarda 25(OH)D vitamini düzeyi ile bioaktif D vitamini düzeyi arasındaki korelasyon

Şekil 5.12’de hastalık olarak aktif JADAS olan hastalarda 25(OH)D vitamini düzeyi ile bioaktif D vitamini düzeyi arasındaki korelasyon sunulmuştur. Aktif JADAS olan hastalarda 25(OH)D vitamini düzeyi ile bioaktif D vitamini düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı güçlü pozitif bir korelasyon bulunmuştur ($r=0,808$; $p<0,001$).



Şekil 5.12. JADAS 10’a göre hastalık olarak aktif olan hastalarda 25(OH)D vitamini düzeyi ile bioaktif D vitamini düzeyi arasındaki korelasyon

Şekil 5.13’de hastalık izlem süresi ile JADAS skoru arasındaki korelasyon sunulmuştur. Hastalık izlem süresi ile JADAS skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf negatif bir korelasyon bulunmuştur ($r=-0,401$; $p<0,001$).



Şekil 5.13. Hastalık izlem süresi ile JADAS arasındaki korelasyon

Hasta grubunda bulunan 89 tane hastanın 80 tanesinin kemik mineral dansitesi değerlendirilmiş olup, 9 hastanın kanları alınmıştır fakat çeşitli nedenlerden dolayı kemik mineral dansite değerlendirmesi yapılamamıştır. DEXA yapılan hastaların 33 tanesinin kemik yoğunluğu z skoru <-2 saptanmıştır ve bu hastaların %41’ini oluşturmaktadır. 16 hastada hem femoral hem lumbal kemik dansitesi, 16 hastada sadece lumbal kemik dansitesi ve 1 hastada sadece femoral kemik mineral dansitesi düşük olarak saptandı.

Ayrıca hasta grubunun hastalık aktivasyonu ve kemik mineral yoğunluğu ile D vitamini metabolitlerinin ilişkisi değerlendirilmiştir. Elde edilen verilere göre tablo 5.15’de hasta grubundaki hastaların cinsiyetine göre kemik mineral dansitesi düşüklüğü ve JADAS skoru karşılaştırılmıştır. Buna göre, cinsiyete göre hastaların kemik mineral dansitesi düşüklüğü olması ve JADAS skorunun istatistiksel açıdan farklılık göstermediği saptanmıştır ($p>0,05$). Bu sonuçlar hastalık aktivasyonu ve kemik sağlığı açısından cinsiyet farkının olmadığı gösterilmiştir.

Tablo 5.15. Hasta grubunda cinsiyete göre osteoporoz varlığı ve JADAS skorunun karşılaştırılması

	Erkek (n:39)	Kız (n:50)	p
Kemik mineral dansitesi			
İyi	20 (51,2)	27 (54)	0,610
Kötü	14 (35,8)	19 (38)	
Bilinmiyor	5 (12,8)	4 (8)	
JADAS skoru	8 (0-40)	8 (0-24)	0,967

Bulgular n (%) ve medyan (min-maks) değerler ile sunulmuştur. Pearson ki-kare test, Mann-Whitney U test.

Tablo 5.16’da kemik mineral dansitesi -2’den küçük olanlar ve olmayan hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılmıştır. Hastaların yaşı, cinsiyeti, başlangıç tanısı, aktif eklem sayısı, izlem süresi, güncel tedavi türü, steroid kullanımı, entezit ve anemi varlığı, JADAS skoru karşılaştırılmış olup, istatistiksel açıdan farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$). Hastaların kemik mineral yoğunluğuna göre JIA tiplerinin dağılımı veri sayısı yetersiz olduğu için istatistiksel açıdan değerlendirilememiştir. D vitamini takviyesi alan hastaların %72,3’ünde kemik mineral dansitesi normal olarak saptanmış, D vitamini almayan grupta bu oran %27,7 olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,007$). Bu durum özellikle kronik hastalıklarda D vitamini takviyesinin önemini ortaya koymuştur.

Tablo 5.16. Kemik mineral yoğunluğuna göre hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Kemik mineral dansitesi düşüklüğü	Yok (n:47)	Var (n:33)	P
Yaş	11,46±3,61 (5-17)	11,85±3,15 (5-17)	0,606
Cinsiyet			
Erkek	26 (44,1)	8 (38,1)	0,634
Kız	33 (55,9)	13 (61,9)	
İzlem süresi (ay)	44 (6-140)	43,4 (6-150)	0,075
Eşlik eden hastalık			
Yok	52 (88,1)	13 (61,9)	0,075
Var	7 (11,9)	8 (38,1)	
JİA alt grupları *			
Oligoartiküler (Dirençli ve yayılan) JIA	31 (52,6)	11 (52,4)	NA
Entezit ilişkili artrit	11 (18,6)	2 (9,5)	
Poliartiküler RF negatif JIA	10 (16,9)	3 (14,3)	
Poliartiküler RF pozitif JIA	1 (1,7)	1 (4,8)	
Sistemik JIA	2 (3,4)	2 (9,5)	
Psöryatik artrit	1 (1,7)	1 (4,8)	
Sınıflandırılmamış artrit	3 (5,1)	1 (4,8)	
Güncel tedavi *			
Metotreksat	14 (29,7)	7 (21,2)	0,880
Metotreksat-NSAİİ	15 (31,9)	9 (27,2)	
Metotreksat-(Etanercept-Adalimumab-Kanakinumab-İnfliximab-Kolşisin)**	10 (21,2)	9 (27,2)	
Diğer	6 (12,7)	6 (18,1)	
Prednizolon	2 (4,3)	2 (6,1)	
Steroid kullanımı			
Kullanmış	3 (6,1)	2 (6,4)	0,744
Kullanmamış	44 (93,9)	31 (93,6)	
Anemi			
Var	25 (42,4)	9 (42,9)	0,969
Yok	34(57,6)	12(57,1)	
D vitamini desteği			
D vitamini kullanıyor	34 (72,3)	14 (42,4)	0,007
D vitamini kullanmıyor	13 (27,7)	19 (57,6)	

*Sonuçların istatistiksel olarak yorumlanabilmesi için tedavi grupları sayısı az olanlar kendi arasında gruplanmıştır. ** Methatreksat ve Etanercept ya da Adalimumab ya da Kanakinumab ya da İnfliximab ya da Kolşisin alanlar aynı grup içine alınmıştır. Toplam 80 tane hastanın kemik mineral dansitesi değerlendirilebilmiştir.

Tablo 5.17’de kemik mineral dansitesi düşük olan grupta serbest/total D vitamini oranının olmayan gruba göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu belirlenmiştir (p=0,003). Kemik mineral dansitesi düşük olan grupta DVBP düzeyi daha yüksek olarak saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,005). Ayrıca kemik mineral dansitesi düşük olan grubun 25(OH)D düzeyi ortalaması (23,6) ng/ml saptanırken, kemik mineral dansitesi iyi olan grupta 25(OH)D düzeyi ortalaması 21,8 (ng/ml) olarak saptanmıştır. Fakat bioaktif D ve serbest D vitamini bunun aksine kemik mineral dansitesi düşük olan grupta daha düşük saptanmıştır.

Tablo 5.17. Kemik mineral yoğunluğuna göre JADAS, DVBP, 25(OH)D, serbest D, bioaktif D ve serbest/total D vitamini düzeyi karşılaştırılması

	Yok (n:47)	Var (n:33)	p
JADAS skor	10,2 (0-40)	9,3 (3-24)	0,468
DVBP düzeyi (ng/ml)	66,1 (20,5-261,2)	81,5 (33,2-261,2)	0,005
25OH D vitamini düzeyi (ng/ml)	21,8 (10,9-44,47)	23,6 (6,35-83,64)	0,868
Serbest D vitamini(pmol/L)	47,4 (16,99-156)	43,3 (9,59-98,8)	0,458
Bioaktif D vitamini (nmol/L)	18,88 (6,85-58,49)	17,74 (4,26-40,61)	0,584
Serbest/total D vitamini oranı	0,09 (0,05-0,28)	0,08 (0,03-0,12)	0,003

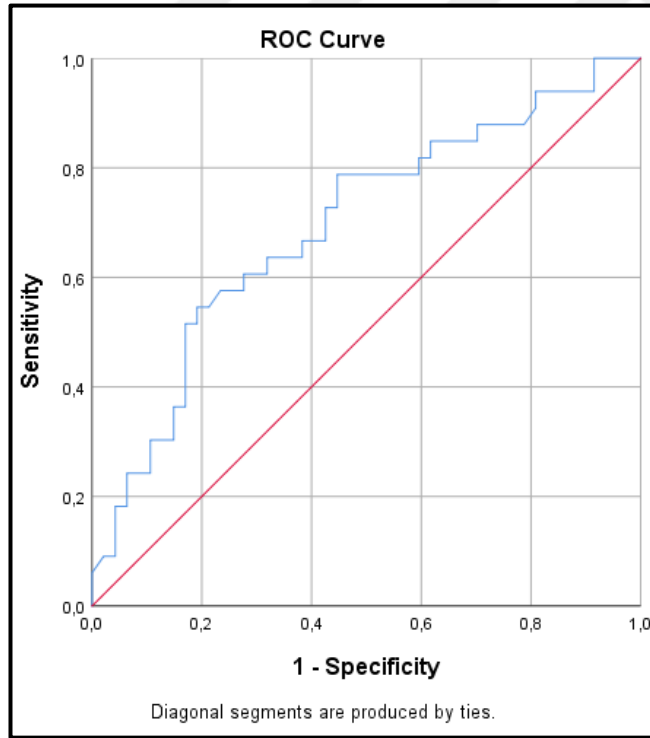
Bulgular n (%), ort±SS (min-maks) ve medyan (min-maks) değerler ile sunulmuştur. Student’s t test, Mann-Whitney U test, Fisher’s Exact test, Wilcoxon w, Pearson ki-kare test. NA: yetersiz veri sayısı.

Tablo 5.18’de hastalar 25(OH)D vitamininin kemik sağlığını saptama gücünü değerlendirmek amacıyla 25(OH) D vitamini düzeyine göre 3 gruba ayrılmış (>20, 15-10 ve 5-15 ng/ml) olup, kemik mineral dansitesi düşük ve normal olan grup ile karşılaştırılmış, istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu sonuç kemik sağlığını göstermede total D vitamini bakmanın çok spesifik olmayabileceğini göstermiştir. Buyüzden kemik mineral yoğunluğu ile anlamlı ilişkisi gösterilmiş olan DVBP düzeyi ve serbest D vitamini için ROC analiz eğrileri değerlendirilmiştir.

Tablo 5.18. 25(OH)D vitamini düzeyine göre kemik mineral yoğunluğunun karşılaştırılması

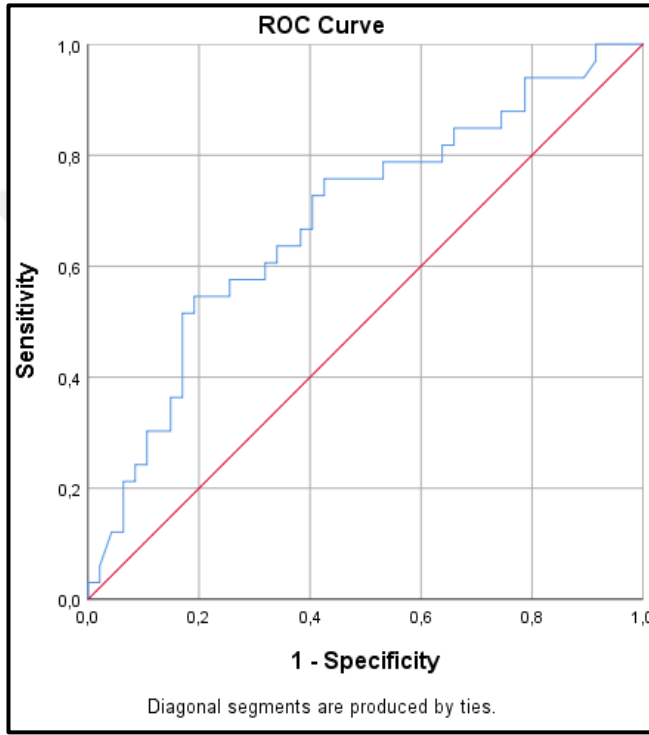
	D vitamini düzeyi (ng/ml)	n	Kemik dansite düşüklüğü		p
			Var	Yok	
Hasta	<15	17	7 (21,2)	10 (21,3)	0,676
	15,01-20	20	8 (24,2)	12 (25,5)	
	>20	43	18 (54,5)	25 (53,2)	

Şekil 5.14’de bakmanın kemik mineral dansitesi düşük olanların varlığını belirlemede Serbest/Total D vitamini düzeyinin ayırt edici özelliğinin tespit edilmesi için yapılan ROC analizi sonucunda elde edilen grafik sunulmuştur. Analiz bulgularına göre, Serbest/Total D vitamini oran düzeyi >0,0830 eğri altında kalan alan (AUC) 0,693 (%95GA=0,574-0,812), duyarlılık %78 ve seçicilik %60,1 olarak hesaplanmıştır.



Şekil 5.14. Serbest/total D vitamini ROC eğrisi

Şekil 5.15’de DVBP düzeyi bakmanın kemik mineral dansitesi düşük olanların varlığını belirlemede DVBP düzeyinin ayırt edici özelliğinin tespit edilmesi için yapılan ROC analizi sonucunda elde edilen grafik sunulmuştur. Analiz bulgularına göre, DVBP düzeyi $>66,45$ (ng/ml) eğri altında kalan alan (AUC) $0,684$ (%95GA= $0,564-0,804$), duyarlılık %78 ve seçicilik %60,1 olarak hesaplanmıştır.



Şekil 5.15. DVBP düzeyi ROC eğrisi

6. TARTIŞMA

Juvenil idiyopatik artrit (JIA), çocukluk çağıının romatizmal hastalıkları içerisinde en yaygın görülen, çevresel ve genetik etkilerin bir arada olduğu multifaktoriyal bir hastalık olup, genellikle bağışıklık sisteminde inflamatuvar yanıtta artışına bağlı eklem bulguları ve/veya sistemik bulguları olan kronik romatizmal bir hastalıktır (1, 2). JIA kronik bir hastalık olduğu için özellikle uzun dönemde kemik sağlığının bozulması, anemi, malnütrisyon gibi çeşitli sorunların nedeni olabilmektedir. Bu hastalarda hastalığın etkilerinden korunmak için egzersiz, iyi beslenme, D vitamini takviyesi gibi çeşitli önlemler ortaya atılmıştır (2,3). Bizim çalışmamızda JIA tanılı çocuklarda D vitamini metabolitlerinin ve DVBP polimorfizimlerinin belirlenmesi, bunların hastalık aktivitesi ve kemik mineral yoğunluğu ile ilişkisinin değerlendirilmesi amacıyla, toplam 129 çocuk dahil edildi ve bunların 89 tanesi JIA nedeniyle takipli olup, 40 tanesini sağlıklı kontrol grubu oluşturmaktaydı.

Çalışmamızda 89 tane hastanın 80 tanesinin kemik mineral dansitesi değerlendirilmiş olup, 33 tanesinin kemik yoğunluğu Z skoru <-2 saptandı ve bu hastaların %41'ini oluşturmaktaydı. JIA nedeniyle takipli çocuklarda ve ergenlerde iskeletin tüm bölgelerinde kemik mineral yoğunluğunda azalma gözlenmektedir. Literatürde, bizim çalışmamızla benzer olarak hastaların %40-52'sinde vertebra ve femurdaki kemik mineral yoğunluğu düşüklüğü saptanmıştır (108, 109).

Çalışmamızda kemik mineral dansitesi düşük olan hastaların DVBP düzeyinin daha yüksek olması ve serbest/total D vitamini oranının daha düşük olması istatistiksel açıdan anlamlı olarak bulundu. Çalışmamızda kemik mineral dansitesine ile 25(OH)D vitamini düzeyi, serbest D vitamini düzeyi, bioaktif D vitamini düzeyi karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan farklılık yoktu ($p>0,05$). Fakat kemik mineral dansitesi düşük olan grubun 25(OH)D düzeyi ortalaması (23,6) ng/ml saptanırken, kemik mineral dansitesi iyi olan grupta 25(OH)D düzeyi ortalaması daha düşük 21,8 (ng/ml) olarak saptandı. Ancak bioaktif D ve serbest D vitamini bunun aksine kemik mineral dansitesi düşük olan grupta daha düşük, kemik mineral dansitesi iyi olan grupta daha yüksek saptandı. Ayrıca serbest D/

total D vitamininin kemik mineral dansitesini değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı çıkması da bu sonucu desteklemiştir. Literatürde çalışmamızla benzer şekilde Amerika’da yetişkinlerde yapılan bir çalışmada siyah Amerikalıların kemik mineral yoğunluğu iyi olmasına rağmen 25(OH)D vitamininin dūřuk olduğu, biyoaktif D düzeyinin tam tersine beyazlar ile benzer veya daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (5). Benzer şekilde M. S. Johnsen ve ark. gibi bazı çalışmalarda kemik mineral yoğunluğunu göstermede serbest D ve biyoaktif D vitaminin, total D vitaminine göre daha ilişkili olduğu ve 25(OH)D vitamini bakmanın tek başına yeterli olmayabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (94, 107). Benzer olarak Bhan ve ark. hemodiyaliz hastalarında biyoaktif D ve serbest D vitaminin hem PTH hem de kemik mineral yoğunluğu ile total D vitaminine göre daha ilişkili olduğu göstermişler (80). Fakat Dastani ve ark. sağlıklı yetişkinlerde yapmış olduğu çalışmada kemik sağlığı ve dengesi ile ilgili verileri göstermede serbest D vitamini ve DVBP konsantrasyonlarında küçük de olsa pozitif değişikliklerin olduğunu bulmuşlar fakat total D vitaminine üstünlüğünün olmadığını göstermişler (110). Literatürde birbiriyle çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Ancak alışmamızda biyoaktif D ve serbest D vitamini ortalama düzeyinin kemik yoğunluğu ile ilişkisi total D vitaminine göre daha anlamlı bulundu.

Ayrıca alışmamızda DVBP genetik polimorfizimlerinin kemik mineral dansitesi dūřuklę ile ilişkisi değerlendirildi ve istatistiksel açıdan anlamlı sonuç bulunamadı. Literatürde bizim çalışmamız benzer şekilde 6100’den fazla yaşlı Kafkasyalıyı inceleyen prospektif bir çalışmada DVBP polimorfizmi ve kemik mineral dansitesi dūřuklę arasında bir ilişki bulunmamıştır (111). Bizim çalışmamızdan farklı olarak Danimarka’da 595 beyaz postmenopozal kadından oluşan çalışmada İskandinav araştırmacılar, GC1S genotipi ile GC2 karşılaştırıldığında GC2 varyantının osteoporoz riskinin 3 kat daha dūřuk olduğu bulunmuştur (112). Ayrıca bizim çalışmamızdan farklı olarak Ezura ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada GC1S genotipinde osteoporoz riskinde artış saptanmıştır (113).

Ayrıca D vitamini düzeyine göre kemik dansitometrisindeki dūřuklę daha ayrıntılı deęerlendirebilmek için hastalar 25(OH)D vitamini düzeyine göre üç

gruba (>20 , $15-20$, <15 ng/ml) ayrıldı. Fakat kemik mineral yoğunluğunun 25(OH)D düzeyi çok düşük olanlar ve yüksek olanların arasında istatistiksel olarak fark bulunamadı. Yani total D vitamini seviyesi ile kemik sağlığı arasında ilişki bulunamadı. Literatürde çalışmamızla benzer şekilde D vitamini (>20 ve <20 ng/ml) olarak gruplandırılmış olup kemik belirtiçleri ve PTH değerlerinde önemli bir fark bulunamamıştır (114). Fakat PTH değeri çalışmamızın kısıtlı olan tarafıdır.

Kontrol grubunun kalsiyum değerleri, D vitamini düzeyleri, serbest D vitamini düzeyleri ve bioaktif D vitamini düzeylerinin hasta grubuna göre istatistiksel açıdan daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$). Daha önce Türkiye’de kliniğimizde yapılan çalışmada JIA hastalarının D vitamini düzeyleri düşük bulunmuştur (115). Literatürde benzer şekilde özellikle 25(OH)D vitamini JIA hastalarında düşük olarak bulunmuştur (116). Diğer yandan çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun D vitamini düzeyi ortalaması sırasıyla 22,6 ve 26,3 (ng/dl) olarak saptandı. 25(OH)D düzeyi her iki grupta da >20 (ng/dl) olarak saptanmış olup, D vitamini eksikliği bazı çalışmalarda < 30 (ng/dl) olarak belirtilmesine rağmen çocuk yaş grubunda >20 (ng/dl) yeterli D vitamini düzeyi kabul edilmektedir (72). Bu nedenle serbest D ve bioaktif D vitamini düzeyinin JIA gibi kronik hastalığı olanlarda klinik olarak total D vitaminine göre daha önemli olabileceği düşünüldü.

Ayrıca kontrol ve hasta grubundaki kalsiyum, 25(OH)D vitamini, bioaktif D vitamini farklılığının nedenini değerlendirmek için öncelikle DVBP düzeyi kıyaslandı. Kontrol ve hasta grubunun DVBP düzeyi sırasıyla (64,6 ng/ml ve 68,5 ng/ml) olarak kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen daha düşük olarak bulundu. Literatürde daha önceki yapılan çalışmalarda DVBP düzeyi ile bioaktif D vitamini düzeyinin negatif korelasyon gösterdiği bilinmektedir (5, 81). Bizim çalışmamızda 25(OH)D ve DVBP serum konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon gösterildi. Literatürde benzer şekilde Weinstein ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DVBP düzeyinin bioaktif D vitamini ile negatif korelasyon gösterdiği, 25(OH)D vitamini ile pozitif korelasyon gösterdiği bulundu (117). Ayrıca Sollid ve ark. DVBP düzeyi arttıkça

bioaktif D vitamini düzeyinin azaldığını göstermiştir (118). DVBP düzeyi tek başına kontrol grubu ve hasta grubu arasındaki serbest D ve bioaktif D vitamini farklılığını açıklayabildiği düşünüldü.

DVBP polimorfizmlerine göre serbest D vitamini, bioaktif D vitamini, total D vitamini ve DVBP düzeyi karşılaştırıldı. Hasta ve kontrol grubunda bioaktif D vitamini ve serbest D vitamini düzeyi benzer olarak GC2/2 genotipinde ortalama olarak en düşük, GC1F/S genotipinde ortalama olarak en yüksek saptandı. Total D vitamini düzeyi de GC2/2'de en düşük, GC1S/S genotipinde en yüksek olduğu saptandı. Çalışmamızla benzer şekilde A. Gozdzik ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada özellikle Asya ırkında GC2-2, GC2-F, GC2-S haplotiplerinde total D vitamininin düşük olduğu bulunmuş fakat Avrupa ırkı gibi bazı ırklarda da bu ilişki gösterilememiş (119). DVBP düzeyleri ortalama olarak en düşük GC1F/S genotipinde, en yüksek GC1F/2 genotipinde saptandı. Çalışmamızda GC1F/S genotipinde DVBP düzeyi ortalaması en düşük olmasına rağmen, serbest D ve bioaktif D vitamini en yüksek ortalamaya sahip olarak bulundu. Bizim çalışmamızla benzer şekilde çoklu etnik gruplarda DVBP düzeyi arttıkça bioaktif D vitamini düzeyinin azaldığı görülmüştür. Bu sonucun bazı çalışmalarda gösterildiği gibi DVBP polimorfizmlerine göre DVBP düzeyinin değişerek, bioaktif D vitamini düzeyini etkileyebileceği düşünülmüştür (98, 105). Serum DVBP konsantrasyonlarındaki DVBP genotipine dayalı varyasyonlar daha önce bildirilmişti, ancak sonuçlar tutarlı değildi. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir araştırma, serum DVBP konsantrasyonunun GC1S homozigot olan bireylerin en yüksek, GC1F'li kişilerin ise en düşük düzeye sahip oldukları gösterilmiştir (91). Literatürde benzer şekilde, bazı çalışmalarda GC1S homozigot genetik tipine sahip olanların, diğer genetik tiplerine göre daha yüksek 25(OH)D seviyelerine doğru bir eğilim gösterdiği bulunmuştur (89). Benzer şekilde Powe ve ark. rs7041'deki T allelinin azalmış DVBP seviyeleri ile ilişkili olduğunu ve bunun da siyah Amerikalılar arasında daha düşük serum 25(OH)D seviyelerinin nedeni olduğunu göstermişler (5). Diğer yandan, bazı diğer çalışmalarda GC2 homozigotlarında daha düşük DVBP konsantrasyonları tespit edilmiştir (120). Bazı araştırmacılar, DVBP ölçümünün doğruluğu hakkındaki endişeler nedeniyle karşı görüş bildirmişlerdir, çünkü monoklonal analiz kullanılan çalışmalarda

siyahlar ve beyazlar arasındaki serum DVBP düzeylerindeki farklılıklar gösterilmiş. Fakat mevcut sonuçların, poliklonal deneyler veya kütle spektrometrisi kullanılarak genişletilebileceği görüşünü ortaya atmışlar, çünkü mevcut çalışmalarda monoklonal ELISA kullanımı, DVBP genotipleri ile serum DVBP seviyeleri arasındaki ilişkinin eksikliğini açıklayan bir faktör olabileceği belirtilmiş (103, 121).

Ayrıca hasta grubunun (80 hasta değerlendirildi) kemik mineral yoğunluğu değerlendirilmiş ve %41'nin kemik mineral yoğunluğu düşük bulunmuştur. Kontrol grubu sağlıklı hiçbir hastalığı olmayan gruptan seçildiği için kemik sağlığının iyi olduğu kabul edildi ve JİA hastalığı olan grubun kemik sağlığının daha kötü olduğunu söyleyebiliriz. Çalışmamızda 25(OH)D vitamini ortalamasının her iki grupta yeterli düzeyde olması, hipotezlerimizden içerisinde olan "Bioaktif D vitamini ve serbest D vitamini bakmanın çocuklarda kemik sağlığını göstermede total D vitamini bakmaya göre daha spesifiktir" görüşünü desteklediği düşünüldü. Literatürde çalışmamızdaki veriler ile benzer sonuçlar birçok çalışmada gösterilmiştir (5, 72, 117, 118).

İki grup arasındaki D vitamini ve metabolitleri arasındaki farklılığın nedenini daha ayrıntılı değerlendirmek için DVBP (GC gen) polimorfizmleri değerlendirildi. Çünkü daha önceki çalışmaların bazılarında DVBP genetik tiplerine göre DVBP düzeyinin değiştiği ve bunların 25(OH)D için farklı bağlanma afinitelerine sahip olabildiği gösterilmiştir (81, 82, 94, 95, 120). Bizim çalışma grubumuzda en fazla olarak %28,7 homozigot GC1S/S (GG:CC) polimorfizmi en düşük olarak %0,7 homozigot GC1F/F (TT:CC) polimorfizmi tespit edildi. Tüm veriler değerlendirildiğinde GC1S proteininin homozigot ve birleşik heterozigot olarak toplumumuzda en sık görülen polimorfizm olduğu görüldü. Literatürde Amerika'da yapılan çalışmalarda siyahlarda GC1F'in fazla olduğu, beyaz ırkta GC1S'in daha fazla görüldüğü saptanmıştır (5, 81). Çalışmamızla benzer şekilde Avustralya, Yeni Gine, Kuzey Afrika, Güney Amerika gibi ülkelerde yerli popülasyonların ve grupların polimorfizm dağılımları yüksek heterojenlik göstermekle beraber GC1S polimorfizmi daha sık görülmüş (99). Ülkemizde konu ile ilgili yeterli yayın bulunmamaktadır. Birçok çalışmada DVBP genetik türlerinin D vitaminine bağlanma afinitelerinin ve DVBP

düzeyinin farklı olduğu gösterilmiştir (82, 95, 102, 120). Fakat çalışmamızdaki hasta ve kontrol grubundaki DVBP polimorfizm dağılım yüzdeleri benzer olarak bulundu. Bu yüzden kontrol ve hasta grubundaki D vitamini ve metabolitlerindeki farklılık DVBP polimorfizmlerinin dağılımı ile ilişkilendirilemedi. Bu yüzden kontrol ve hasta grubundaki bioaktif D vitamini ve serbest D vitaminindeki farklılığın DVBP düzeyi ile ilgili olduğu düşünüldü. Ayrıca Jones ve ark. diğer çalışmalara ek olarak DVBP genetik tipine göre D vitamini yarı ömrünün de değiştiğini göstermişler (94).

Çalışmamızda ayrıca tek nükleotit polimorfizm (rs7041, rs4588) bulgularına göre D vitamini metabolitleri değerlendirildi. Kontrol grubunun DVBP düzeyi, serbest D vitamini düzeyi, bioaktif D vitamini düzeyi ve serbest/total D vitamini oranının istatistiksel açıdan farklılık göstermediği belirlendi ($p>0,05$). Hasta grubunda tek fark AA genotipine sahip olanlarda D vitamini düzeyinin CC ve CA genotipine göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu tespit edildi ($p=0,017$). Santos ve ark. çalışmamız ile benzer olarak yetişkinlerde yaptığı çalışmada AA alelinde 25(OH)D vitaminin diğer alellere göre daha düşük olduğu göstermiştir (123). Bazı çalışmalarda GC geni rs4588 ve rs7041 SNP'leri ile serum 25(OH)D konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi bildirmiştir. Çin'de yapılan 1199 hastayı içeren çalışmalardan biri, rs4588 ve rs7041 SNP'leri ile serum 25(OH)D seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bu çalışmada rs7041 ve rs4588 SNP'lerin homozigot majör genotiplerine sahip kişilerde D vitamini seviyesi daha yüksek saptanmıştır (111, 120). Benzer şekilde Lafi ve arkadaşları da bu GC geni polimorfizmleri ile 25(OH)D seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu tespit etmişlerdir. Özellikle serbest D vitamini düzeyi ile polimorfizmlerin arasındaki afinite ilişkisi gösterilmiştir (90). Rs7041 polimorfizminin Sudi Arabistan ve Güney Asyalılar gibi diğer etnik gruplarda 25(OH)D ile anlamlı derecede ilişkili olduğu gözlenmiştir (122). Yine yapılan başka bir çalışmada rs7041 ve rs4588 SNP'lerin homozigot majör genotiplerinin artmış 25(OH)D konsantrasyonları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Fakat genel olarak çalışmamızda tek nükleotit polimorfizimleri ile D vitamini metabolitleri arasında ilişki bulunamadı.

D vitamini desteği alan hastaların % 72,3' ünde kemik mineral dansitesi normal olarak saptanmıştır. D vitamini desteği almayan grupta bu oran %27,7

olarak saptanmış olup, D vitamini desteği alanların kemik mineral yoğunluğunun daha iyi olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p=0,007$) D vitamini takviyesinin yapılmasının kronik hastalıklarda kemik sağlığı üzerine olumlu etkilerinin olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olup, benzer olarak Çin’de yapılan bir çalışmada kemik sağlığı üzerine olumlu etkilerinin olabileceği gösterilmiştir (124). Literatürde başka çalışmalarda D vitamini takviyesinin kemik sağlığı ve kemik dışı çeşitli organlar üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir (116).

Juvenil idiopatik artritli çocuklarda hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde 2009 yılında JİA’ya özgü, dört parametreden oluşan (Juvenil Arthritis Disease Activity Score [JADAS]) skorum sistemi geliştirilmiştir. Klinik pratikte JADAS 71, 27, 10 ve cJADAS kullanılmaktadır (54, 55). Çalışmamızda hastalık aktivitesi JADAS 10 ile değerlendirilmiş olup, hastaların JADAS skorları 0-40 arasındadır ve ortalaması 8 olarak bulundu. Özellikle JADAS değeri ile D vitamini düzeyi ve bioaktif D vitamini düzeyi arasındaki korelasyon değerlendirildi. JADAS değeri arttıkça total D ve bioaktif D vitamini değerinin azaldığı görüldü fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Aktif hastalık bulunanların D vitamini düzeyi ile bioaktif D vitamini düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı güçlü pozitif bir korelasyon bulundu ($r=0,808$; $p<0,001$). Literatürde şiddetli travma ve enfeksiyon durumunda DVBP düzeyinin serumda azaldığı ve buna bağlı olarak serbest D vitaminin düzeyinin arttığı bilinmektedir (92, 93). Bu durumun aktif hastalığı olanlarda görece bioaktif D ve serbest D vitamini düzeyini artırarak sonucun benzer olmasına neden olabileceği düşünüldü. Buradan bioaktif D vitamini düzeyi bakmanın, hastalık aktivasyonunu göstermede 25(OH)D vitamini bakmaya üstünlüğü olmayabileceği gösterildi. Eloi ve arkadaşları buna benzer olarak sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalarında D vitamini eksikliği oldukça yaygın olduğu ve yüksek hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Fakat DVBP düzeyi, serbest ve bioaktif D vitamini hesaplamasının SLE hastalık aktivitesi ile ilişkisi olmadığı gösterilmiştir (125). Literatürde Almanya’da yapılan bir çalışmada D vitamini eksikliğinin hastalık aktivasyonu ile pozitif yönde ilişkisi saptanmıştır (15).

Hastalarda izlem süresi arttıkça aktif eklem sayısı ve hastalık aktivasyonunun azaldığı saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur

($p<0,001$). Hastalık izlem süresi ile JADAS skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf negatif bir korelasyon bulundu ($r=-0,401$; $p<0,001$). JIA tanısı koymanın kriterlerinden birisi de 6 haftadan uzun süren artrit bulgularının olmasıdır, yani hastalığının tanısını aldığı dönemde hastalık aktivasyonu henüz kontrol altına alınamamış olduğu için JADAS skorunun daha yüksek çıktığı tahmin edildi (1).

Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet olarak benzer olduğu görüldü. Buna göre, hastaların 58'i (%45,3) erkek ve 70'i (%54,7) kızdır. Hastaların yaş ortalaması $11,99\pm3,53$ yıl iken, en küçük yaş değeri 5 ve en büyük değer 18 yıl olarak bulundu. JIA hastalığı yapılan çalışmalarda bizim çalışmamızda olduğu gibi kızlarda erkeklerden daha yüksek olduğu ve yaş ortalamasının bizim çalışmamıza göre ortalama 2 yaş daha küçük olduğu saptandı (126). Çalışmamızda yaş ortalamasının büyük çıkmasının nedeni kemik dansitometri değerlendirilebilmesi amacıyla 5 yaşından büyükler dahil edildiği için yaş ortalaması olarak daha yüksek bulunmuş olduğu düşünüldü. Yine Horton ve arkadaşlarının verilerine göre daha yüksek bulunmuştur (3).

Çalışmaya katılan bireylerin ortalama DVBP düzeyleri $70,09\pm32,75$ (ng/ml), 25(OH)D vitamini düzeyleri $23,82\pm9,58$ (ng/ml), DVBP bağlı $880,44\pm409,3$ (pmol/L), serbest D vitamini düzeyleri $49,6\pm22,54$ (pmol/L), bioaktif D vitamini düzeyleri $20,15\pm9,18$ (nmol/L) ve serbest/total D vitamini oranı $0,09\pm0,03$ olarak bulundu. Suudi Arabistan ve Brezilya'da yetişkinlerde yapılan çalışmalarda birimler düzeltilince benzer düzeyler elde edilmiştir (122, 123).

JIA ile ilgili yapılan çalışmalarda saptanan önemli epidemiyolojik bulgulardan birisi de hastalığın dağılımının ve alt gruplarının özellikle farklı etnik gruplarda ve sosyoekonomik düzeye göre değişkenlik göstermesidir (111). Oligoartiküler JIA alt grubu Batı Avrupa popülasyonunda sıklıkla (%43,6) görülürken, Latin Amerika'da bu oran %30,9, Güney Afrika'da %26,8 ve Hindistan'da %21 düşük olarak bildirilmiştir (127). Bizim çalışma grubumuza göre oligoartiküler JIA sıklığı %51,7 olarak bulundu.

Sistemik JIA ise Batı Avrupa toplumunda %16,4 olarak Doğu Avrupa toplumunda ise %23 olarak bildirilmiştir. Latin Amerika'da sistemik JIA sıklığı

%28,5, Güney Afrika'da %7,6 ve Hindistan'da %8'dir. Bizim çalışmamızda sistemik JIA %4,5 olarak bulundu. Bizim çalışmamızda ikinci sıklıkta entezit ilişkili artrit (%20,2) alt tipi saptandı. Bu değer, Avrupa (%7,6), Hindistan (%36) ve Güney Afrika'dan (%23) bildirilen çalışma ortalamasından düşük olup, Türkiye'de yapılan çalışmalarda entezit ilişkili artrit sıklığı (%13-19) değişkenlik göstermektedir (3, 31). Bizim çalışmamızda diğer JIA alt gruplarına sırasıyla bakıldığında, 46 hastada (%51,7) oligoartiküler, 18 hastada (%20,2) entezit ilişkili artrit, 13 hastada poliartiküler RF negatif (%14,6), 4 hastada (%4,5) sistemik, 4 hastada ise (%4,5) sınıflandırılmamış artrit, 2 hastada (%2,2) poliartiküler RF pozitif ve 2 hastada (%2,2) psöryatik artrit olduğu gözlemlendi. Horneff ve ark.'nın 1315 hasta içeren çalışmasında ise poliartiküler JIA sıklığının oligoartiküler JIA'dan daha fazla olduğu (%29 RF negatif poliartiküler, %7 RF pozitif poliartiküler, %14,8 dirençli oligoartiküler, %15 yayılımcı oligoartiküler JIA) bildirilmiştir (128). Ülkemizde 2011 yılı çalışmasında oligoartiküler JIA en sık (%41), poliartiküler tip (%23,5) yine ikinci sıklıkta saptanmıştır (31). Özetlersek; çalışmamızda en sık oligoartiküler JIA (%51,7) (dirençli ve yayılımcı tip), ikinci en sık entezit ilişkili artrit (%20,2), üçüncü en sık poliartiküler JIA (%16,8) (RF pozitif ve negatif) olarak saptandı. Bu farklılığın çalışmamıza 5 yaşından büyük çocukların dahil edilmesi ve hasta sayısının 89 vaka ile sınırlı olmasından veya ülke içerisindeki bölgesel farklılıktan kaynaklanabileceği düşünüldü.

Hastalar güncel tedavilerine göre gruplandırıldığında %25,8'inde Metotreksat, %30,3'ünde Metotreksat+NSAİİ, %19,1'inde Metotreksat+biyolojik ajanlar (Etanercept veya Adalimumab veya İnfliximab veya Kanakinumab), %5,5'inde Metotreksat+koşisin, %4,4'ünde NSAİİ, %3,4'ünde Sülfasalazin, Metotreksat+Steroid, %2,3'ünde Steroid kullandığı ve %4,4'ünün ilaçsız takip edildiği saptandı. Bizim çalışmamızda Metotreksat ve Metotreksat kombinasyonları en çok kullanılan tedavi yöntemi olarak bulundu. Ringold ve ark. tarafından çocuk idiyopatik artrit tedavisi için yapılan Amerikan Romatoloji Koleji tedavi önerilerinde özellikle oligoartiküler ve poliartiküler JIA için etkinliği en iyi ilaç olarak önerilmiştir ve kullanılmaktadır (129). Metotreksat, romatolojik hastalık tedavisinde en yaygın kullanılan ilaç olup, güvenlik aralığının geniş olması, kullanım kolaylığı ve etkinliğinden dolayı sık kullanılmaktadır (129).

Yeni tedavi yaklaşımları özellikle biyolojik ajanlar (Etanercept – Adalimumab – Ritiksumab – Kanakinumab - Siklosporin), hastalık aktivasyonunu kontrol altına almada metotreksat ile kombine ya da metotreksat’a alternatif olarak kullanılmaktadır (130).

Hasta grubunda steroid kullanan 6 hasta saptanmış olup, bunların kemik mineral dansitesi düşüklüğü açısından incelendiği zaman kullanmayanlara göre anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$). Yapılan çeşitli çalışmalarda özellikle uzun süreli ve yüksek dozlarda steroid kullanımının osteoporoz gelişme riskini artırdığı ve kemik mineral dansitesinde düşüklüğe neden olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (48, 71, 131).

Serbest/total D vitamini düzeyi oranı bakmanın kemik mineral dansitesi düşük olanları saptama gücü değerlendirilesi için ROC analiz eğrisi yapıldı ve sensitivitesi %78 spesifitesi %60 olarak saptandı. Yine DVBP düzeyi bakmanın D vitamini bakmanın kemik mineral dansitesi düşük olanları saptama gücü değerlendirilmesi için ROC analiz eğrisi yapıldı ve sensitivitesi %72 spesifitesi %61 olarak saptandı.

Sonuç olarak elde edilen veriler, JIA’lı çocuklarda kemik mineral yoğunluğunu değerlendirmede bioaktif D vitamini, serbest D vitamini ve DVBP çalışılmasının ek katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir.

7. SONUÇLAR

- Çalışmaya dahil edilen 89 hastanın ve kontrol grubunda yer alan 40 sağlıklı çocuğun yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak benzer özelliklere sahip olduğu gösterildi.
- Kontrol grubunda 25(OH)D vitamini düzeyi <20 (D vitamini eksikliği olan) olan yedi (%17,5) çocuk saptanırken, hasta grubunda kırk (%44,9) çocuk saptandı.
- Kontrol grubunun kalsiyum değerleri, 25(OH)D vitamini düzeyleri, serbest D vitamini düzeyleri ve bioaktif D vitamini düzeylerinin hasta grubuna göre istatistiksel açıdan daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$). Özellikle 25(OH)D düzeyi ortalaması her iki grupta da >20 ng/ml olup, serbest D ve bioaktif D vitamini düzeylerinin kontrol grubunda yüksekliği anlamlı bulundu ($p<0,001$).
- Kontrol ve hasta grubunda bioaktif D ve serbest D vitamini düzeyi, 25(OH)D düzeyi ile pozitif kolerasyon gösterdiği gösterildi. Fakat bioaktif D ve serbest D vitamini düzeyinin DVBP düzeyi ile negatif kolerasyon gösterdiği bulundu.
- Hasta grubunun 80 tanesinin kemik mineral dansitesi değerlendirildi ve 33 (%41,2) hastada osteoporoz saptandı. Kemik mineral dansitesi Z skoru > -2 olan hastaların sayısı 47 (%58,8) olarak saptandı.
- JIA hastalığı olanlarda kemik mineral dansitesi düşük olan grupta serbest/total D vitamini oranının olmayan gruba göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu belirlendi ($p=0,003$). Kemik mineral dansitesi düşük olan grupta DVBP düzeyi daha yüksek olarak saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,005$). 25(OH)D vitamini düzeyi ortalaması kemik dansitesi düşük olan grupta olmayan gruba göre daha yüksek olarak bulundu. Fakat istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememesine rağmen, biyoaktif D ve serbest D vitamini düzeyi kemik mineral yoğunluğu düşük olan grupta yine düşük olduğu saptandı.

- Kemik mineral dansitesi -2 den küçük olanlar ve olmayan hastaların demografik ve klinik özellikleri karşılaştırıldı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, başlangıç tanısı, aktif eklem sayısı, izlem süresi, güncel tedavi türü, steroid kullanımı, entezit ve anemi varlığı, JADAS skoru karşılaştırılmış olup istatistiksel açıdan farklılık göstermediği belirlendi ($p>0,05$).
- D vitamini desteği alan hastaların % 72,3' ünde kemik mineral dansitesi normal olarak saptandı. D vitamini desteği almayan grupta bu oran %27,7 olarak saptandı ve D vitamini desteği alanların kemik mineral yoğunluğunun daha iyi olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p=0,007$)
- DVBP genetik varyantlarına göre hasta grubunda bioaktif D vitamini ve serbest D vitamini düzeylerinin en düşük GC2/2 polimorfiziminde saptanırken, kontrol grubunda GC1F/2 polimorfiziminde saptanmıştır. Fakat DVBP polimorfizimlerinin bioaktif D ve serbest D vitamini düzeylerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.
- Hasta ve kontrol grubunun DVBP polimorfizm dağılımına ait bulgulara bakıldığında kontrol ve hasta grubunun DVBP polimorfizm dağılımları benzer olarak bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,818$). Fakat kontrol grubunun DVBP düzeyi ortalaması, hasta grubuna göre daha düşük saptandı.
- Çalışma grubunun rs4588 ve rs7041 alelleri tek nükleotid polimorfizmine göre sınıflandırılmış olup, kontrol ve hasta grubunun DVBP polimorfizm türlerinin dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,818$). Fakat hastalarda bakılan rs4588 polimorfizm bulgularına göre AA genotipine sahip olanlarda D vitamini düzeyinin CC ve CA genotipine göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu tespit edildi ($p=0,017$).
- Hastalık aktivitesi değerlendirmek için kullanılan JADAS 10 ölçütlerine göre bioaktif D vitamini, serbest D vitamini, 25(OH)D vitamini ve DVBP düzeyi kıyaslanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.

- Hastalarda izlem süresi artıkça aktif eklem sayısı ve hastalık aktivasyonunun azaldığı saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Hastalık izlem süresi ile JADAS skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf negatif bir korelasyon bulundu ($r=-0,401$; $p<0,001$).
- Serbest/total D vitamini oranının, kemik mineral dansitesi düşük olanları saptama gücü ROC analiz eğrisi kullanılarak değerlendirildi ve sensitivitesi %78 spesifitesi %60 olarak saptandı. Yine DVBP düzeyi, kemik mineral dansitesi düşük olanları saptama gücü ROC analiz eğrisi kullanılarak değerlendirildi ve sensitivitesi %72 spesifitesi %61 olarak saptandı.

8. ÖZET

Juvenil İdyopatik Artrit Tanısı İle İzlenen Çocuk Hastalarda Bioaktif D Vitamini Düzeyi ve DVBP Polimorfizmlerinin Hastalık Aktivitesi ve Kemik Mineral Yoğunluğu İle İlişkisinin Değerlendirilmesi

Juvenil idiyopatik artrit (JIA), çocukluk çağının romatizmal hastalıkları içerisinde en yaygın görülen, multifaktoriyal, çevresel ve genetik etkilerin bir arada olduğu kronik bir hastalık olduğu için özellikle uzun dönemde kemik sağlığının bozulması, anemi, malnütrüsyon gibi çeşitli sorunların nedeni olabilmektedir. Bu hastalarda hastalığın etkilerinden korunmak için egzersiz, iyi beslenme, D vitamini takviyesi gibi çeşitli önlemler ortaya atılmıştır. Özellikle son yıllarda D vitamini ve metabolitlerinin JIA gibi kronik hastalıklarda önemi daha fazla anlaşılmaya başlamıştır.

Çalışmamızda JIA tanılı çocuklarda 25(OH)D vitamini, serbest D vitamini ve bioaktif D vitamini düzeylerinin, DVBP polimorfizimlerinin belirlenmesi, bunların hastalık aktivitesi ve kemik mineral yoğunluğu ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı. Kliniğimizde JIA tanısı en az 6 aydır takip edilen 89 çocuk ve 40 sağlıklı çocuk araştırmaya dahil edilerek, alınan serum örneklerinden total D vitamini, serbest D vitamini ve bioaktif D vitamini, kalsiyum, fosfor, alkelen fosfataz, albümin, D vitamini bağlayıcı protein (DVBP) düzeyleri uygun yöntemlerle belirlendi. DVBP genetik polimorfizmini incelemek amacıyla PCR yöntemi ile DNA'lar elde edildi ve kodlama bölgesindeki yaygın iki nükleotid değişikliği (rs4588 ve rs7041) için genotiplendirilerek GC varyantı açısından değerlendirildi. Hasta grubunda kemik mineral yoğunluğu lineer absorpsiyon yöntemi ile hastalık aktivitesi ise "Çocukluk Artriti Aktivite Ölçütü [Juvenil Arthritis Disease Activity Score (JADAS)] ile değerlendirildi.

Araştırma grubunda yer alan 89 çocuk hastanın 50'si kız (%56,2), yaş ortalaması 11,76±3,51 (5-18) yıl, izlem süresi 45±29 ay, JADAS skoru 8 (0-40) idi. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından farklılık yoktu. Kontrol grubunda JIA tanılı çocuklara göre bioaktif D vitamini düzeyi [23,89 nmol/L (7,76-40,31), 16,48 nmol/L (4,26-58,49), sırasıyla] ve serbest D

vitamini düzeyi [ortalama 60,17 pmol/L (18,28-100,94) 40,61 pmol/L (9,59-156), sırasıyla] anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$). İki grup arasındaki D vitamini ve metabolitleri arasındaki farklılığın DVBP düzeyi ile ilişkili olabileceği gösterildi. Kemik mineral dansitesi düşük bulunan (lumbal veya femoral z skoru <-2) 33 hasta ile diğerlerinin yaş, cinsiyet, izlem süresi, JIA alt grubu, JADAS skoru, total D vitamini, serbest D vitamini ve bioaktif D vitamini düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı (tüm $p>0.05$). Fakat kemik mineral dansitesi düşük olan grubun 25(OH)D düzeyi ortalaması 23,6 (ng/ml) saptanırken, kemik mineral dansitesi iyi olan grupta 25(OH)D düzeyi ortalaması daha düşük 21,8 (ng/ml) olarak saptandı. Ayrıca bioaktif D ve serbest D vitamini her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da bunun aksine kemik mineral dansitesi düşük olan grupta daha düşük saptanmıştır. Kemik mineral dansitesi düşük olan hastalarda serbest/total D vitamini oranı anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0,003$) ve DVBP düzeyi anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,003$). DVBP genetik polimorfizmleri (GC1F, GC1S, GC2) ile kemik mineral yoğunluğu arasında anlamlı ilişki saptanmadı (tüm $p>0.05$). D vitamini desteği alan grubun D vitamini desteği almayan gruba göre kemik mineral dansitesi anlamlı olarak daha iyi saptandı ($p=0,003$). Bizim çalışma grubumuzda en fazla olarak %28,7 homozigot GC1S/S (GG:CC) polimorfizmi en düşük olarak %0,7 homozigot GC1F/F (TT:CC) polimorfizmi tespit edildi.

Araştırma sonuçları JIA tanılı çocuklarda farklı D vitamini formları ve DVBP düzeyi çalışılmasının kemik sağlığının değerlendirilmesinde ek avantaj sağlayabileceğini düşündürdü. DVBP polimorfizminin çalışılmasının hastalık aktivitesi ve kemik sağlığı üzerine önemli bir etkisinin olmadığı gösterildi. Ayrıca D vitamini formlarının hastalık aktivasyonunu göstermede 25(OH)D vitaminine üstünlüğü gösterilemedi.

Anahtar Kelimeler: Bioaktif D vitamini, DVBP, JIA

9. ABSTRACT

Evaluation of the Relationship between Bioactive Vitamin D Level and DVBP Polymorphisms with Disease Activity and Bone Mineral Density in Pediatric Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis

Since juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a chronic disease with multifactorial, environmental and genetic effects, which is the most common among childhood rheumatic diseases, it may cause various problems such as bone health deterioration, anemia, and malnutrition in the long term. It is known that there are various measures such as exercise, good nutrition and vitamin D supplements in order to protect these patients from the effects of the disease. Especially in recent years, the importance of vitamin D and its metabolites in chronic diseases such as JIA has begun to be understood more.

In our study, it was aimed to determine the levels of 25 (OH) vitamin D, free vitamin D and bioactive vitamin D, DVBP polymorphisms and to evaluate their relationship with disease activity and bone mineral density in children with a diagnosis of JIA. Eighty-nine children with a diagnosis of JIA for at least 6 months and forty healthy children were included in the study, then levels of total vitamin D, free vitamin D and bioactive vitamin D, calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, albumin, vitamin D binding protein (DVBP) were determined from serum samples taken by appropriate methods. DNAs were obtained by PCR method in order to examine the DVBP genetic polymorphism and were genotyped for two common nucleotide changes (rs4588 and rs7041) in the coding region and evaluated for the GC variant. In the patient group, bone mineral density was evaluated using the linear absorption method, and disease activity was evaluated with the Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS).

Of the 89 children in the study group, 50 patients were girls (56.2%), the mean age was 11.76 ± 3.51 (5-18) years, the follow-up period was 45 ± 29 months, the JADAS score was 8 (0-40). There was no difference in age and gender distribution between the patient and control groups. Bioactive vitamin D

level [mean 23.89 nmol / L (7.76-40.31), 16.48 nmol / L (4.26-58.49), respectively] and free vitamin D level [mean 60.17 pmol / L (18.28-100.94) 40.61 pmol / L (9.59-156), respectively] was found to be significantly higher in the control group compared to children with a diagnosis of JIA ($p < 0.001$). It has been shown that the difference between the two groups in vitamin D and its metabolites may be related to DVBP level. Age, gender, follow-up time, JIA subgroup, JADAS score, total vitamin D, free vitamin D and bioactive vitamin D levels of 33 patients with low bone mineral density (lumbar or femoral z score < -2) were compared and there was no significant difference between them (all $p > 0.05$). However, the mean 25 (OH) D level was found to be 23.6 (ng / ml) in the group with low bone mineral density, while the mean 25 (OH) D level was found to be 21.8 (ng / ml) in the group with good bone mineral density. In addition, although bioactive D and free vitamin D were not statistically significant, on the contrary, it was found lower in the group with low bone mineral density. In patients with low bone mineral density, the free / total vitamin D ratio was found to be significantly lower ($p = 0.003$) and the DVBP level was found to be significantly higher ($p = 0.003$). There was no significant relationship between DVBP genetic polymorphisms (GC1F, GC1S, GC2) and bone mineral density (all $p > 0.05$). Bone mineral density was significantly better in the group that received vitamin D supplements than the group that did not receive vitamin D supplements ($p = 0.003$). In our study group, the highest rate was 28.7% homozygous GC1S / S (GG: CC) polymorphism and the lowest 0.7% homozygous GC1F / F (TT: CC) polymorphism.

The results of the study suggested that studying different vitamin D forms and DVBP levels in children with a diagnosis of JIA may provide an additional advantage in evaluating bone health. It has been shown that studying DVBP polymorphism has no significant effect on disease activity and bone health. Also, the superiority of vitamin D forms to 25(OH) vitamin D in showing disease activation was not demonstrated.

Keywords: Bioactive Vitamin D, DBP, JIA

10. KAYNAKLAR

1. Petty RE, Laxer RM, Wedderburn LR. Juvenil Idiopathic Arthritis. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR. Textbook of pediatric Rheumatology. Philadelphia, Elsevier Saunders Company., 7th ed. 2016; 188-204.
2. Horton DB, Shenoi S. Review of environmental factors and juvenile idiopathic arthritis. *Open Access Rheumatol* 2019; 11: 253-67.
3. Finch SL, Rosenberg AM, Vatanparast H. Vitamin D and juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018;16(1):34-50
4. Bartley J. Vitamin D: emerging roles in infection and immunity. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010 Dec;8(12):1359-69
5. Powe CE, Evans MK, Wenger J, Zonderman AB, Berg AH, Nalls M, et al. Vitamin D-binding protein and vitamin D status of black Americans and White Americans. *N Engl J Med* 2013; 369:1991-2000.
6. Davey RX. Vitamin D-binding protein as it is understood in 2016: is it a critical key with which to help to solve the calcitriol conundrum? *Ann Clin Biochem* 2017; 54: 199-208.
7. Martini A, Lovell DJ. Juvenile idiopathic arthritis: state of the art and future perspectives *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1260-3.
8. Frosch M, Roth J. New insights in systemic juvenile idiopathic arthritis—from pathophysiology to treatment, *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 121-5.
9. Kasapçopur Ö, Özdoğan H. Jüvenil İdyopatik Artrit. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2008; 4: 31-42.
10. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2011; 377(9783): 2138-49.
11. Horton DB. Juvenile idiopathic arthritis and the gut microbiome: more clues, more questions. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71: 842–5.
12. Vieira Borba V, Sharif K, Shoenfeld Y. Breastfeeding and autoimmunity: programing health from the beginning. *Am J Reprod Immunol* 2018; 79: 1-5
13. Tsai YT, Chiang BL, Kao YF, Hsieh KH. Detection of Epstein-Barr virus and cytomegalovirus genome in white blood cells from patients with juvenile rheumatoid arthritis and childhood systemic lupus erythematosus. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 106: 235-4.
14. Heijstek MW, Kamphuis S, Armbrust W, Swart J, Gorter S, de Vries LD, et.al. Effects of the live attenuated measles-mumps-rubella booster vaccination on

- disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis: a randomized trial. *JAMA* 2013; 309: 2449-56.
15. Sengler C, Zink J, Klotsche J, Niewerth M, Liedmann I, Horneff G, et al. Vitamin D deficiency is associated with higher disease activity and the risk for uveitis in juvenile idiopathic arthritis – data from a German inception cohort. *Arthritis Res Ther* 2018; 20: 276.
 16. Nisar MK, Masood F, Cookson P, Sansome A, Ostör AJ. What do we know about juvenile idiopathic arthritis and vitamin D? A systematic literature review and meta-analysis of current evidence. *Clin Rheumatol* 2013; 32: 729-34.
 17. Palman J, Shoop-Worrall S, Hyrich K, McDonagh JE. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of Juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2018; 32: 206-22.
 18. Neufeld KM, Karunanayake CP, Maenz LY, Rosenberg AM. Stressful life events antedating chronic childhood arthritis, *J Rheumatol* 2013; 40: 1756–65.
 19. Prahalad S, Ryan MH, Shear ES, Thompson SD, Glass DN, Giannini EH. Twins concordant for juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2611-2.
 20. Nigrovic PA, Raychaudhuri S, Thompson SD. Review: genetics and the classification of arthritis in adults and children. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70(1): 7–17.
 21. Saila H, Savolainen A, Kauppi M, Alakulppi N, Tuomilehto-Wolf E, Tuomilehto J, et al. Occurrence of chronic inflammatory rheumatic diseases among parents of multiple offspring affected by juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 263–5.
 22. Nistala K, Wedderburn LR. Th17 and regulatory T cells: rebalancing pro- and anti-inflammatory forces in autoimmune arthritis *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 602-6.
 23. Gowdie PJ, Tse SM. Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Clin North Am* 2012; 59: 301-27.
 24. Anthony KK, Schanberg LE. Assessment and management of pain syndromes and arthritis pain in children and adolescents, *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33: 625–60.
 25. Tadros AS, Huang BK, Pathria MN. Muscle-Tendon-Enthesis Unit. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2018;22(3):263-274.
 26. Burnham JM. Inflammatory disease and bone health in childhood. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24: 548–53.

27. Tugal –Tutkun I, Quartier P, Bodaghi B. Disease of year: Juvenil idiopathic arthritis–associated uveitis–classification and diagnostic approach. *Ocul Immunol Inflamm* 2014; 58: 56-63.
28. Al-Matar MJ, Petty RE, Tucker LB, Malleson PN, Schroeder ML, Cabral DA. The early pattern of joint involvement predicts disease progression in children with oligoarticular (pauciarticular) juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2708-15.
29. Žuber Z. Oligoarticular onset juvenile idiopathic arthritis as the most common cause of disability of children and young adults. *Reumatologia*. 2019;57:189-191.
30. Uzel M. Juvenil İdiyopatik Artrit. In: Kasapcopur O (Çev. ed). *Klinik Uygulamada Pediatrik Romatoloji*. Deomed. İstanbul, Türkiye, 1. baskı, 2009; 19-35.
31. Demirkaya E, Ozen S, et.al. The distribution of juvenile idiopathic arthritis in the eastern Mediterranean: results from the registry of the Turkish Paediatric Rheumatology Association. *Clin Exp Rheumatol*. 2011 Jan-Feb;29(1):111-6.
32. Finnegan S, Clarke S, Gibson D, McAllister C, Rooney M. Synovial membrane immunohistology in early untreated juvenile idiopathic arthritis: differences between clinical subgroups. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1842–50.
33. Felici E, Novarini C, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Magnani A, Bozzola E, et al. Course of joint disease in patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32: 1805–10.
34. Consolaro A, Ravelli A. Unraveling the phenotypic variability of juvenile idiopathic arthritis across races or geographic areas - key to understanding etiology and genetic factors? *J Rheumatol* 2016; 43: 683–5.
35. Martini A. Systemic juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev* 2012; 12: 56–9.
36. Kumar S. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Diagnosis and Management. *Indian J Pediatr* 2016; 83: 322-7.
37. Vastert SJ, Wijk R, D’Urbano LE, de Vooght KMK, de Jager W, Ravelli A, et al. Mutations in the perforin gene can be linked to macrophage activation syndrome in patients with systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 441–9.
38. Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Besana C, Foti T, Ruperto N, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr* 2005; 146: 598–604.
39. Giancane G, Consolaro A, Lanni S, Davi S, Schiappapietra B, Ravelli A. Juvenile Idiopathic Arthritis: Diagnosis and Treatment *Rheumatol Ther* 2016; 3: 187–207.
40. Taxter AJ, Wileyto EP, Behrens EM, Weiss PF. Patient-reported Outcomes across Categories of Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol* 2015; 42: 1914-21.

41. Weiss PF, Klink AJ, Behrens EM, Sherry DD, Finkel TH, Feudtner C, et al. Enthesitis in an inception cohort of enthesitis-related arthritis, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 1307–12.
42. Minden K, Kiessling U, Listing J, Niewerth M, Dörend E, Meincke J, et al. Prognosis of patients with juvenile chronic arthritis and juvenile spondyloarthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 2256–63. .
43. Stoll ML, Mellins ED. Psoriatic arthritis in childhood: A commentary on the controversy. *Clin Immunol* 2020; 214: 108396.
44. Stoll ML, Zurakowski D, Nigrovic LE, Nichols DP, Sundel RP, Nigrovic PA. Patients with juvenile psoriatic arthritis comprise two distinct populations, *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3564–72.
45. Makay BB, Sözeri B, Özen S, Kasapçopur Ö. Çocuk Romatoloji Derneği Jüvenil İdyopatik Artrit Tedavi Uzlaşı Rehberi 2013; 19-37.
46. Wallace CA. Current management of juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20: 279–300.
47. Hashkes PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA* 2005; 294: 1671-84.
48. Tynjala P, Honkanen V, Lahdenne P. Intra-articular steroids in radiologically confirmed tarsal and hip synovitis in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 643–8.
49. Beukelman T, Patkar NV, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res* 2011; 63: 465–82.
50. Vanoni F, Minoia F, Malattia C. Biologics in juvenile idiopathic arthritis: a narrative review. *Eur J Pediatr* 2017; 176: 1147-53.
51. McErlane F, Foster HE, Davies R, Lunt M, Watson KD, Symmons DPM, et al. Biologic treatment response among adults with juvenile idiopathic arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology* 2013; 52: 1905–13.
52. Consolaro A, Giancane G, Schiappapietra B, Davi S, Calandra S, Lanni S, Ravelli A. Clinical outcome measures in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016 Apr 18;14(1):23.
53. Horneff G, Becker I. Definition of improvement in juvenile idiopathic arthritis using the juvenile arthritis disease activity score. *Rheumatology* 2014; 53: 1229-34.

54. Nordal EB, Zak M, Aalto K, Berntson L, Fasth A, Herlin T, et al. Validity and predictive ability of the juvenile arthritis disease activity score based on CRP versus ESR in a Nordic population-based setting. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1122-7.
55. Greenbaum, LA. Rickets and Hypervitaminosis D. In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, St. Geme III JW, Behrman RE, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20.th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders 2016; 331-341.
56. Staud R. Vitamin D: more than just affecting calcium and bone. *Curr Rheumatol Rep* 2005; 7: 356-64.
57. Özkan B, Döneray H. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011; 54: 99-119.
58. Bover J. Vitamin D, vitamin D receptor and the importance of its activation in patients with chronic kidney disease. *Nefrologia (English Version)* 2015;35:28-41
59. Adams JA, Hewison M. Update in vitamin D. *Journal Clinical Endocrinol Metabolism*. 2010; 95: 471-8.
60. Mizwicki MT, Norman AW. The vitamin D sterol–vitamin D receptor ensemble model offers unique insights into both genomic and rapid-response signaling. *Sci Signal* 2009; 2(75): re4.
61. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: metabolism. *Rheumatic Disease Clinics* 2012; 38: 1-11.
62. Leibbrandt A, Penninger JM. RANK/RANKL: regulators of immune responses and bone physiology. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1143: 123-50.
63. Zhang C, Liu Z, Klein GL. Overview of pediatric bone problems and related osteoporosis. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2012; 12: 174–8
64. Yang TL, Shen H, Liu A, et al. A road map for understanding molecular and genetic determinants of osteoporosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(2):91-103.
65. Ward LM, Weber DR, Munns CF, Högl W, Zemel BS. A Contemporary View of the Definition and Diagnosis of Osteoporosis in Children and Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(5):e2088-e2097.
66. Sotorník I. Osteoporóza - epidemiologie a patogeneze [Osteoporosis - epidemiology and pathogenesis]. *Vnitr Lek*. 2016;62 Suppl 6:84-87
67. Campos LMA, Liphaus BL, Silva CAA, Pereira RMR. Osteoporosis in childhood and adolescence. *J Pediatr (Rio J)* 2003; 79: 481-8.
68. Huh K, Woo MK, Yoon JR, Shim GH, Chey MJ, Park MJ. Clinical characteristics of vitamin D deficiency rickets in infants and preschool children. *Korean Journal of Pediatrics* 2010; 53: 152-7.

69. Bachrach LK, Sills IN; Section on Endocrinology. Clinical report–bone densitometry in children and adolescents. *Pediatrics* 2011; 127: 189–94.
70. Sindel D, Gula G. Osteoporozda Kemik Mineral Yoğunluğunun Değerlendirilmesi. *J Osteoporos Derg* 2015; 21: 23-9.
71. Vierucci F, Saggese G, Cimaz R. Osteoporosis in childhood. *Curr Opin Rheumatol* 2017; 29: 535-46.
72. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M; Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008;122(2):398-417.
73. Vitamin D supplementation: Recommendations for Canadian mothers and infants. *Paediatr Child Health*. 2007;12(7):583-598.
74. Bizzaro G, Antico A, Fortunato A, Bizzaro N. Vitamin D and Autoimmune Diseases: Is Vitamin D Receptor (VDR) Polymorphism the Culprit?. *Isr Med Assoc J*. 2017;19(7):438-443.
75. De Luca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J* 2001; 15: 2579-85.
76. Herrmann M, Farrell CL, Pusceddu I, Fabregat-Cabello N, Cavalier E. Assessment of vitamin D status - a changing landscape. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55(1):3-26.
77. Kim HY, Kim JH, Jung MH, Cho IA, Kim Y, Cho MC. Clinical Usefulness of Bioavailable Vitamin D and Impact of GC Genotyping on the Determination of Bioavailable Vitamin D in a Korean Population. *Int J Endocrinol*. 2019;2019:9120467.
78. Baer AN, Jan De Beur S. Vitamin D-Binding Protein Deficiency and Homozygous Deletion of the GC Gene. *N Engl J Med* 2019; 380: 2582-3.
79. Delanghe JR, Speeckaert RMD, Speeckaert MM. Behind the scenes of vitamin D binding protein: More than vitamin D binding. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2015; 29: 773-86.
80. Bhan I, Powe CE, Berg AH, Ankers E, Wenger JB, Karumanchi SA, Thadhani RI. Bioavailable vitamin D is more tightly linked to mineral metabolism than total vitamin D in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2012; 82: 84-9.
81. Bikle DD. Vitamin D: Newer Concepts of Its Metabolism and Function at the Basic and Clinical Level. *J Endocr Soc* 2020; 4: bvz038.
82. Speeckaert M, Huang G, Delanghe JR, Taes YE. Biological and clinical aspects of the vitamin D binding protein (Gc-globulin) and its polymorphism. *Clin Chim Acta*. 2006;372:33-42

83. Panda DK, Miao D, Bolivar I, Li J, Huo R, Hendy GN, Goltzman D. Inactivation of the 25-hydroxyvitamin D 1 α -hydroxylase and vitamin D receptor demonstrates independent and interdependent effects of calcium and vitamin D on skeletal and mineral homeostasis. *J Biol Chem* 2004; 279: 16754–66.
84. Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 α ,25(OH) $_2$ vitamin D $_3$: genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 543–59.
85. Tsuprykov O, Chen X, Hoche CF, Skoblo R, Lianghong Yin, Hoche B. Why should we measure free 25(OH) vitamin D?. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;180:87-104
86. Duchow EG, Cooke NE, Seeman J, Plum LA, DeLuca HF. Vitamin D binding protein is required to utilize skin-generated vitamin D. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116: 24527-24532
87. Andersen SW, Shu XO, Cai Q, et al. Total and Free Circulating Vitamin D and Vitamin D-Binding Protein in Relation to Colorectal Cancer Risk in a Prospective Study of African Americans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26:1242-1247
88. Bouillon R, Pauwels S. The vitamin D-binding protein. In: Feldman D, ed. *Vitamin D*. 4th ed. Vol. 1. Biochemistry, physiology and diagnostic. London: Academic Press 2018; 97-115.
89. Bouillon R. Genetic and racial differences in the vitamin D endocrine system. *Endocrinol Metab Clin North Am* (2017) 46: 1119–35.
90. Lafi ZM, Irshaid YM, El-Khateeb M, Ajlouni KM, Hyassat D. Association of rs7041 and rs4588 Polymorphisms of the Vitamin D Binding Protein and the rs10741657 Polymorphism of CYP2R1 with Vitamin D Status Among Jordanian Patients. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2015;19(11):629-636.
91. Braithwaite VS, Jones KS, Schoenmakers I, Silver M, Prentice A, Hennig BJ. Vitamin D binding protein genotype is associated with plasma 25OHD concentration in West African children. *Bone*. 2015;74:166-170.
92. Goldschmidt-Clermont PJ, Van Baelen H, Bouillon R, Shook TE, Williams MH, Nel AE, et al. Role of group-specific component (vitamin D binding protein) in clearance of actin from the circulation in the rabbit. *J Clin Invest*. (1988) 81:1519–27.
93. Madden K, Feldman HA, Chun RF, et al. Critically Ill Children Have Low Vitamin D-Binding Protein, Influencing Bioavailability of Vitamin D. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(11):1654-1661.

94. Jones KS, Assar S, Harnpanich D, Bouillon R, Lambrechts D, Prentice A, et al. 25(OH)D₂ half-life is shorter than 25(OH)D₃ half-life and is influenced by DBP concentration and genotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 3373–81.
95. Verboven C, Rabijns A, De Maeyer M, Van Baelen H, Bouillon R, De Ranter C. A structural basis for the unique binding features of the human vitamin D-binding protein. *Nat Struct Biol* 2002; 9: 131–6.
96. Willnow TE, Christ A. Endocytic receptor LRP2/megalin-of holoprosencephaly and renal Fanconi syndrome. *Pflugers Arch* 2017; 469: 907-16.
97. Nykjaer A, Fyfe JC, Kozyraki R, Leheste JR, Jacobsen C, Nielsen MS, et al. Cubilin dysfunction causes abnormal metabolism of the steroid hormone 25(OH) vitamin D(3). *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 13895–900.
98. Bouillon R, Schuit F, Antonio L, Rastinejad F. Vitamin D Binding Protein: A Historic Overview. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;10:910.
99. Carter GD, Phinney KW. Assessing vitamin D status: time for a rethink? *Clin Chem* 2014; 60: 809–11.
100. Nielson CM, Jones KS, Chun RF, Jacobs J, Wang Y, Hewison M, et al. Role of assay type in determining free 25-hydroxyvitamin D levels in diverse populations. *N Engl J Med* 2016; 374: 1695–6.
101. Hoofnagle AN, Eckfeldt JH, Lutsey PL. Vitamin D-binding protein concentrations quantified by mass spectrometry. *N Engl J Med* 2015; 373:1480–2.
102. Nielson CM, Jones KS, Chun RF, Jacobs JM, Wang Y, Hewison M, et al. Free 25-hydroxyvitamin D: Impact of vitamin D binding protein assays on racial-genotypic associations. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 2226–34.
103. Bouillon R, Vanbaelen H, Demoor P, Van Baelen H, De Moor P. 25-Hydroxyvitamin D and Its Binding Protein in Maternal and Cord Serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45: 679–84. 10.1210
104. Berg AH, Karumanchi SA, Thadhani R. Vitamin D-Binding Protein Deficiency and Homozygous Deletion of the GC Gene. *N Engl J Med*. 2019;380: 2584-2585.
105. Bikle D, Bouillon R, Thadhani R, Schoenmakers I. Vitamin D metabolites in captivity? Should we measure free or total 25(OH)D to assess vitamin D status? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017; 173: 105–16.
106. Jassil NK, Sharma A, Bikle D, Wang X. Vitamin D Binding Protein and 25-Hydroxyvitamin D Levels: Emerging Clinical Applications. *Endocr Pract* 2017; 23: 605-13
107. Johnsen MS, Grimnes G, Figenschau Y, Torjesen PA, Almås B, Jorde R. Serum free and bio-available 25-hydroxyvitamin D correlate better with bone density than serum total 25-hydroxyvitamin D *Scand J Clin Lab Invest*. 2014;74: 177-183.

108. Haugen M, Lien G, Flatø B, Kvammen J, Vinje O, Sorskaar D, Forre O. Young adults with juvenile arthritis in remission attain normal peak bone mass at the lumbar spine and forearm. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1504–10.
109. French AR, Mason T, Nelson AM, Crowson CS, O’Fallon WM, Khosla S, et al. Osteopenia in adults with a history of juvenile rheumatoid arthritis. A population based study. *J Rheumatol* 2002; 29: 1065–70.
110. Dastani Z, Berger C, Langsetmo L, et al. In healthy adults, biological activity of vitamin D, as assessed by serum PTH, is largely independent of DBP concentrations. *J Bone Miner Res.* 2014;29:494-499.
111. Fang Y, van Meurs JB, Arp P, van Leeuwen JPT, Hofman A, Pols HAP, et al. Vitamin D binding protein genotype and osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2009; 85: 85–93.
112. Lauridsen AL, Vestergaard P, Hermann AP, et al. Plasma concentrations of 25-hydroxy-vitamin D and 1,25-dihydroxy-vitamin D are related to the phenotype of Gc (vitamin D-binding protein): a cross-sectional study on 595 early postmenopausal women. *Calcif Tissue Int.* 2005;77:15-22.
113. Ezura Y, Nakajima T, Kajita M, Ishida R, Inoue S, Yoshida H, et al. Association of molecular variants, haplotypes, and linkage disequilibrium within the human vitamin D-binding protein (DBP) gene with postmenopausal bone mineral density. *J Bone Miner Res* 2003; 18(9): 1642–9.
114. Peris P, Filella X, Monegal A, Guañabens N, et al. Comparison of total, free and bioavailable 25-OH vitamin D determinations to evaluate its biological activity in healthy adults: the LabOscat study. *Osteoporos Int.* 2017 Aug;28(8):2457-2464.
115. Çomak E, Sepin Doğan Ç, Uslu Gökçeoğlu A, Barsal Çetiner E, Özdem S, Koyun M, Akman S. Evaluation of vitamin D levels in children with juvenile idiopathic arthritis *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2012; 55: 191-6.
116. Avenell A, Mak JC, O’Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Apr 14;2014(4):CD000227.
117. Weinstein SJ, Stolzenberg-Solomon RZ, Kopp W, Rager H, Virtamo J, Albanes D. Impact of circulating vitamin D binding protein levels on the association between 25-hydroxyvitamin D and pancreatic cancer risk: a nested case-control study. *Cancer Res.* 2012;72:1190-1198.
118. Sollid ST, Hutchinson MY, Berg V, et al. Effects of vitamin D binding protein phenotypes and vitamin D supplementation on serum total 25(OH)D and directly measured free 25(OH)D. *Eur J Endocrinol.* 2016;174:445-452

119. Gozdzik A, Zhu J, Wong BY, Fu L, Cole DE, Parra EJ. Association of vitamin D binding protein (VDBP) polymorphisms and serum 25(OH)D concentrations in a sample of young Canadian adults of different ancestry. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2011;127:405-412.
120. Li LH, Yin XY, Wu XH, et al. Serum 25(OH)D and vitamin D status in relation to VDR, GC and CYP2R1 variants in Chinese. *Endocr J.* 2014;61(2):133-141.
121. Denburg MR, Hoofnagle AN, Sayed S, Gupta J, DeBoer IH, Appel LJ, et al. Comparison of two ELISA methods and mass spectrometry for measurement of vitamin D-binding protein: implications for the assessment of bioavailable vitamin D concentrations across genotypes. *J Bone Miner Res* 2016; 31: 1128-36.
122. Al-Daghri NM, Mohammed AK, Bukhari I, Rikli M, Abdi S, Ansari MGA, et al. Efficacy of vitamin D supplementation according to vitamin D-binding protein polymorphisms. *Nutrition* 2019; 63-64: 148-54.
123. Santos BR, Costa NC, Silva TR, Oppermann K, Magalhães JA, Casanova G, et al. Prevalence of Vitamin D Deficiency in Women From Southern Brazil and Association With Vitamin D-binding Protein Levels and GC-DBP Gene Polymorphisms. *PLOS ONE* 2019; 14: e0226215.
124. Zhang Y, Wang Y. Clinical Research of the Application of Bone Turnover Markers in Monitoring the Short-Term Therapeutic Efficacy of Vitamin D in Postmenopausal Osteoporotic women in Harbin, China. *J Nutr Health Aging* 2020; 24: 485-93.
125. Eloi M, Horvath DV, Ortega JC, et al. 25-Hydroxivitamin D Serum Concentration, Not Free and Bioavailable Vitamin D, Is Associated with Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *PLoS One.* 2017;12:e0170323.
126. Momah T, Ray L. Juvenile idiopathic arthritis: Old disease, new tactics. *J Fam Pract* 2019; 68: E8-E13.
127. Gutierrez-Suarez R, Pistorio A, Cespedes Cruz A, Norambuena X, Flato B, Rumba I, et al. Health-related quality of life of patients with juvenile idiopathic arthritis coming from 3 different geographic areas. The PRINTO multinational quality of life cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 314-20.
128. Horneff G, Becker I. Definition of improvement in juvenile idiopathic arthritis using the Juvenile Arthritis Disease Activity Score. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 1229-34.
129. Schoemaker CG, Wulffraat NM, Vastert SJ. The patient and parent perspective on methotrexate in recent juvenile idiopathic arthritis guidelines. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72: 1039-40.

130. Hügler B, van Dijkhuizen EHP. MTX intolerance in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2020; keaa 139.
131. Adami G, Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis update. *Current Opin Rheumatol* 2019; 31: 388-93.



11. EKLER

Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
2018

KARAR		
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
	ETİK KURUL KODU	2012-KAEK-20
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Elif ÇOMAK	
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Juvenil İdyopatik Artrit Tanısı ile İzlenen Çocuk Hastalarda Bioaktif D Vitamini Düzeyi ve DVP Polimorfizmlerinin Hastalık Aktivitesi ve Kemik Mineral Yoğunluğu ile İlişkisinin Değerlendirilmesi	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 174	Tarih: 07.03.2018
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.	

Yrd.Doç.Dr.M. Levent ÖZGÖNÜL
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr.Selahattin KUMRU
Üye

Prof.Dr.Oğuz DURSUN
Üye

Doç.Dr.İsmail NUR
Üye

Prof.Dr.Murat CANPOLAT
Üye

Prof.Dr.Bilge KARSLI
Üye

Doç.Dr.Gülşüm Özge KAYSAL
Üye

Yrd.Doç.Dr. Mehtap TURKAY
Üye

Prof.Dr.Arda TAŞATARGİL
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Prof.Dr.Dilara İNAN
Üye

Prof.Dr.Veli YAZISIZ
Üye

Doç.Dr.Dijle KİPMEN KORGUN
Üye

Dr.Ünal HÜLÜR
Üye (İzinli)

Turgut ALTUN
Üye (İzinli)

Av.Mustafa AÇIKEL
Üye (İzinli)

Ek 2. Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu



ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Katılımcı / Gönüllünün Protokol Numarası:

1. Araştırmayla İlgili Bilgiler:

- a. Araştırmanın Adı: **“Juvenil İdyopatik Artrit Tanısı ile İzlenen Çocuk Hastalarda Bioaktif D Vitamini Düzeyi ve DVBP Polimorfizimlerinin Hastalık Aktivitesi ve Kemik Mineral Yoğunluğu ile İlişkisinin Değerlendirilmesi”**

b. Araştırmanın İçeriği:

Geleneksel bilgi olarak D vitamini kemik sağlığı ile ilgilidir, eksikliğinde çocuklarda rikets, yetişkinlerde osteomalazi görülür. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda, D vitamininin (25-OHD) etkilerinin sadece kalsiyum-fosfor homeostazisi ve kemik metabolizmasını düzenlemekle sınırlı olmadığı, aynı zamanda pro-apoptotik, antienflamatuar ve immün-modülatuar özelliklere de sahip olduğu anlaşılmıştır. Otoimmün romatolojik hastalıklarda D vitamini eksikliğinin insidansı, hastalık aktivitesi ile ilişkisi ve D vitamini desteğinin etkilerinin değerlendirildiği çok sayıda araştırmada birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu durumun genellikle araştırmalarda D vitamini eksikliğinin “biyolojik olarak aktif D vitamini (Bioaktif D vitamini, bioavailable vitamin D)” vitamini düzeyine göre değil, düşük total 25-OHD düzeyine göre tanımlanmış olmasından kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir. Bioaktif D vitamini, dolaşımda serbest olarak bulunan, tüm 25OHD’nin %1’inden az olan ve biyolojik olarak etki gösteren bölümüdür.

Juvenil idyopatik artrit (JIA), çocukluk çağında sık görülen kronik hastalıklardan biridir ve uzun dönemde ciddi sakatlık ve ölüm nedeni olabilir. Bu hastalarda D vitamini ile hastalık aktivitesi ve kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada JIA tanısı ile takipli olan çocuk hastalarda bioaktif D vitamin düzeyinin hastalık aktivitesi ve kemik mineral yoğunluğu ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



c. Araştırmanın Amacı:

Bu araştırmada “Juvenil İdyopatik Artrit (JIA)” tanısı ile izlenmekte olan çocuk hastalarda;

- **Total D vitamini (25OHD) düzeyi, bioaktif D vitamini düzeyi, DVBP polimorfizmlerinin hastalık aktivitesi üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesi**
- **Kemik mineral dansitesi ile bioaktif D vitamini arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.**

d. Araştırmanın Nedeni:

() Bilimsel araştırma

(X) Tez çalışması

e. Araştırmanın Öngörülen Süresi: 1 (bir) yıl

f. Araştırmaya Katılması Beklenen Katılımcı/Gönüllü Sayısı: 120 katılımcı

g. Araştırmada İzlenecek Deneysel İşlemler:

- Hastaların Bioaktif D vitamini, Total D vitamini (25OHD3) ve DVBP polimorfizmlerinin değerlendirilmesi için kan alınacak ve testleri laboratuvar şartlarında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD’nda ve Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarında yapılacaktır. İsteyen hastalara sonuçları ailelere verilecektir. Günün herhangi bir saatinde çocuk hastalardan 5 ml periferik venöz kan örneği alınacaktır.
- Juvenil İdyopatik Artrit tanısı ile izlenen çocuklarda kemik mineral yoğunluğunu değerlendirmek için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD’nda lumbal ve femoral DEXA yapılacaktır.
- Bunun dışında ek bir müdahale yapılmayacaktır.

2. Gönüllünün/Katılımcının Uygulama Sırasında Karşılaşabileceği Riskler ve Rahatsızlıklar:

Yukarıda açıklanan araştırma sırasında uygulanacak olan işlemlerin bana aşağıda belirtilen riskleri ve rahatsızlıkları getirebileceğinin bilincindeyim:

- Periferik damardan kanın alınmasına bağlı kısa süreli ağrı ve iğnenin battığı bölgede geçici kızarıklık ve morluk gelişmesi dışında beklenen ciddi bir risk yoktur.

- Kemik mineral yoğunluğunu değerlendirmek için çekilecek olan DEXA düşük oranda da olsa radyasyon riski taşımaktadır. Ancak DEXA çekimi sırasında alınan radyasyon miktarının göğüs grafisine göre 10 kat, okyanus aşırı uçak yolculuğuna göre 12 kat daha az olduğu bilinmektedir.



3. Gönüllüler/Katılımcılar İçin Araştırmadan Beklenen Yarar:

Proje sonucunda elde edilecek verilerden yola çıkarak;

- Rutin JIA izleminde D vitamini eksikliğini değerlendirmede total 25OHD ölçümünün gerçek rolünün gösterilmesinde,
- Bioaktif D vitamini ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkinin saptanmasında,
- JIA'lı çocuklarda kemik mineral dansitesi ile D vitamini metabolizması arasındaki ilişkinin anlaşılmasında yol gösterici olabileceği düşünülmektedir.

4. Araştırma Konusundaki Soruların Cevaplandırılması:

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ile haklarım konusunda bilgi almak için aşağıda belirtilen kişiyle bağlantı kurmam yeterli olacaktır.

Adı- Soyadı:

Asistan Dr. Ali AVCI Telefon: 0.242.2496520

Doç.Dr. Elif ÇOMAK Telefon: 0.242.2496520

5. Zararların Karşıllanması:

Çalışmada ağır bir komplikasyon gelişmesi beklenmemekle birlikte, kan alım yerinde uygulanan işleme bağlı olarak gelişebilecek kızarıklık, morarma, ağrı gibi komplikasyonların Doç.Dr. Elif ÇOMAK tarafından yerinde ve zamanında tıbbi müdahale yapılarak giderileceği bana bildirildi.

6. Araştırma Giderleri:

Araştırma kapsamındaki bütün işlemler için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

7. Gönüllülük, Çalışmayı Reddetme ve Çalışmadan Çekilme Hakkı, Çalışmadan Çıkarılma:

- Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.
- Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.
- Sorumlu araştırmacıya haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.
- Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle ya da araştırma prosedürüne bağlı olarak onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

9. Gizlilik:

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesinde çalışma süresince tutulan bütün kayıtlar ve dosya bilgilerinden, gerektiğinde çalışma ile ilgili hekimlerinin bilgisi olacaktır. Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda çocuğumun kimliği kesin olarak gizli tutulacaktır.



10. Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye / katılımcıya verilmesi gereken bilgileri gösteren Aydınlatılmış Onam Formu adlı metni kendi anadilimde okudum ya da bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı. Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım. Çalışmaya katılmadığım ya da katıldıktan sonra çekildiğim durumda, hiçbir yasal hakkımdan vazgeçmiş olmayacağım. Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bu metnin imzalı bir kopyasını aldım.

Gönüllünün / katılımcının Adı- Soyadı:

Yaş ve Cinsiyeti:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....
.....

Tarih:

Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için;

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....
.....

Tarih:

Açıklamaları Yapan Araştırmacının Adı- Soyadı : **Doç.Dr. Elif ÇOMAK**

İmzası :

Tarih :

Onam alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı- Soyadı : **Dr. Ali AVCI**

İmzası :

Görevi :

Tarih :

Ek 3. JIA Değerlendirme Formu

JIA DEĞERLENDİRME FORMU

ADI SOYADI : HASTA NO :.....
DOĞUM TARİHİ:
DOSYA NO :
EV ADRESİ :.....
TELEFON :.....

1. Cinsiyet: 1. Erkek 2. Kız

2. Yaş: Yıl: Ay:

3. Son vizit tarihi:.....

4. JIA-Alt Tip 1. Oligoartikuler 2. Oligoartikuler extended 3. Poliartikuler RF +
4. Poliartikuler RF – 5. Sistemik 6. Entezit ilişkili
7. Psöryatikartrit 8. Sınıflandırılmamış

5. Tanı tarihi:..... İzlem süresi (ay):

6. Başlangıç Tanısı 1. Şimdiki tanısı ile aynı 2. Şimdiki tanısı ile farklı

7. Eşlik eden (concomitant) durum

1. Üveit 2. FMF 3. Diğer romatizmal hastalıklar
4. İnflamatuvar barsak hastalığı 5. yok

8. Güncel Tedavi

1. NSAID 2. MTX 3. Anti-TNF 4. Salazopyrin 5. Steroid 6. İntraartikuler
7. Anti-İl-1 8. Siklosporin 9. Diğer.....
10. Kalsiyum + D vitamini: Başlangıç Tarihi:..... Doz:.....

9. Önceki tıbbi tedavi

1. NSAID 2. MTX 3. Anti-TNF 4. Salazopyrin 5. Steroid
6. İntraartikuler 7. Anti-İl-1 8. Cys 9. Diğer.....

10. Komplikasyon 1. MAS 2. Malignite 3. Enfeksiyon 4. Yok

Güncel FM ve Laboratuvar Değerleri

12. LAP (acute, non-purulent, cervical)	1. Evet	2. Hayır	3. Bilinmiyor
13. Ateş	1. Evet	2. Hayır	3. Bilinmiyor
14. Döküntü	1. Evet	2. Hayır	3. Bilinmiyor
15. Psöriazis	1. Evet	2. Hayır	3. Bilinmiyor
16. Konjonktivit	1. Evet	2. Hayır	3. Bilinmiyor
17. Üveit	1. Evet	2. Hayır	3. Bilinmiyor
18. Perikardit	1. Evet	2. Hayır	3. Bilinmiyor
19. Hepatosplenomegali	1. Evet	2. Hayır	3. Bilinmiyor

20. Tutulan eklem sayısı:

21. Şiş ve/veya sıcak eklem sayısı:

22. Küçük eklem tutulumu 1. Evet 2. Hayır 3. Bilinmiyor

23. Büyük eklem tutulumu 1. Evet 2. Hayır 3. Bilinmiyor

24. Entezit 1. Evet 2. Hayır 3. Bilinmiyor

25. Entezit 1. Plantar 2. Patella 3. Aşil 4. Hiçbiri

26. Sakroiliak hassasiyet 1. Evet 2. Hayır 3. Bilinmiyor

Tarih:	Tarih
Hemoglobin	Ca
WBC	P
Trombosit	ALP
CRP	PTH
Sedim	25OHD
Albumin	BioD
	DBP polimorfizm

27. Anemi 1. Evet 2. Hayır

28. Lökositoz 1. Evet 2. Hayır

29. Trombositoz 1. Evet 2. Hayır

JADAS10/ Tarih:

Doktor-VAS		TOPLAM SKOR
Hasta VAS		
Aktif eklem		
Düzeltilmiş Sedim		

DEXA/ Tarih:

Lumbal	
Femoral	